

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-311071

(43)Date of publication of application : 26.11.1996

(51)Int.Cl.

C07D513/04
// A61K 31/545
C07D519/06

(21)Application number : 08-051280

(71)Applicant : MEIJI SEIKA KAISHA LTD

(22)Date of filing : 08.03.1996

(72)Inventor : ATSUMI KUNIO
UMEMURA EIJIRO
KANOU YUUKO
SHIOKAWA MUNEJIRO
KUDO TOSHIKI
TSUSHIMA MASAKI
IWAMATSU KATSUYOSHI
AIHARA KAZUHIRO
AMANO KAZUKO
TAKIZAWA HIROMASA
SATO YASUO
SASAKI TOSHIRO
SETSU FUMIHIRO
TOYOOKA YUMIKO
ISHII YOSHIYUKI
SATOU TAKAHIKO
HIRAJWA YUKIKO

(30)Priority

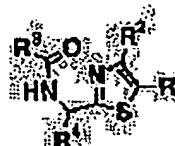
Priority number : 07 51644 Priority date : 10.03.1995 Priority country : JP

(54) NEW IMIDAZO(5,1-B)THIAZOL DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the new subject compound which is a raw material for synthesizing a new cephem compound having a wide range and potent bactericidal activities against Gram negative and Gram positive bacteria and especially effective to Δ -lactamase producing bacteria.

CONSTITUTION: This new compound is a (substituted) imidazo[5,1-b]thiazol of formula I (R1 to R4 are each H, a 1-4C alkoxy, a 1-4C alkylthio, cyano, carboxy, a 1-4C alkoxy carbonyl, formyl, amino, etc., provided that in the case of R1 and R3 are each H and R2 is methyl, R4 is a group described above except for H and formyl) and its salt. For example, imidazo[5,1-b]thiazol. The compound of the formula I is preferably obtained by reacting a dehydrating agent (preferably phosphorus oxychloride, phosphorus oxybromide, etc.) with the compound of formula II at (-)20-200° C for 10min to 48hr. Further, by using the compound of the formula I as a starting material, cephem compounds are obtained.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-311071

(43) 公開日 平成 8 年 (1996) 11 月 26 日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 513/04	3 2 5		C 0 7 D 513/04	3 2 5
// A 6 1 K 31/545	A D Z		A 6 1 K 31/545	A D Z
C 0 7 D 519/06			C 0 7 D 519/00	3 8 1

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 62 頁)

(21) 出願番号	特願平8-51280	(71) 出願人	000006091 明治製菓株式会社 東京都中央区京橋 2 丁目 4 番16号
(22) 出願日	平成 8 年 (1996) 3 月 8 日	(72) 発明者	渥美 國夫 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明 治製菓株式会社薬品総合研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平7-51644	(72) 発明者	梅村 英二郎 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明 治製菓株式会社薬品総合研究所内
(32) 優先日	平 7 (1995) 3 月 10 日	(72) 発明者	狩野 ゆうこ 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明 治製菓株式会社薬品総合研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

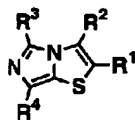
(54) 【発明の名称】 新規イミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体

(57) 【要約】

【課題】 優れた抗菌活性を有し、各種の細菌感染症の治療薬として有用なセフェム化合物等の医薬品の原料物質を得る。

【解決手段】 次の式 (I) で表される化合物、すなわち置換または未置換のイミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体

【化 1】



(I)

(式中、R¹、R²、R³、およびR⁴は水素原子、置換または未置換のアルキル基、カルバモイル基等を表す。)

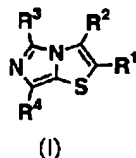
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式(1)で表される無置換もしくは置換イミダゾ[5, 1-b]チアゾール、及びその塩。

【化1】



(式中、

R¹、R²、R³、およびR⁴は同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子；C₁₋₄アルコキシ基；C₁₋₄アルキルチオ基；シアノ基；カルボキシ基及びそのアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属等との塩；C₁₋₄アルコキシカルボニル基；C₂₋₄アルケニルオキシカルボニル基；アリルオキシカルボニル基；カルバモイル基；N-C₁₋₄アルキルカルバモイル基；ホルミル基；アミノ基（このアミノ基の一以上の水素原子は、ホルミル基、C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシ基、またはアミノ基で置換されてもよい）カルボニル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、C₂₋₄アルケニルオキシカルボニル基、C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシ基、またはアミノ基で置換されてもよい）スルホニル基、アミノスルホニルアミノ基、またはN-C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシ基、またはアミノ基で置換されてもよい）アミノスルホニルアミノ基で置換されてもよい）；ハロゲン原子；C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、C₁₋₄アルコキシ基、メルカプト基、C₁₋₄アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシ基、またはアミノ基で置換されてもよい）カルバモイル基、ホルミル基、C₁₋₄アルキルカルボニル基、ヒドロキシイミノ基、C₁₋₄アルコキシイミノ基、アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシ基、またはアミノ基で置換されてもよい）カルボニルアミノ基、ハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、カルバモイルオキシ基、N-C₁₋₄アルコキシカルバモイルオキシ基、N-(C₁₋₄アルコキシベンジル)アミノ基、N'-(アリルオキシカルボニル)-N'-メチルアミノスルホニルアミノ基、N'-(アリルオキシカルボニル)-N、N'-ジメチルアミノスルホニルアミノ基、N'-(C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノスルホニルアミノ基、N-(ニトロベンジル)アミノ基、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基、C₁₋₄アルコキシカル

ルボニルオキシ基、N-ヒドロキシアミノカルボニル基、オキサモイル基、(アミノスルホニル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、(アミノスルホニル)(2-(アミノスルホニルオキシ)エチル)アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、C₁₋₄アルコキシ基、メルカプト基、C₁₋₄アルキルメルカプト基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ヒドロキシイミノ基、C₁₋₄アルコキシイミノ基、アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ基、アリルオキシカルボニルアミノ基で置換されてもよい）アミノ基、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基、ウレイド基、N-C₁₋₄アルキルウレイド基、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ基、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、N-アリロキシカルボニルアミノスルホニルアミノ基、N-C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシ基、またはアミノ基で置換されてもよい）アミノスルホニルアミノ基、及びイミノC₁₋₄アルキルアミノ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい）；C₃₋₆シクロアルキル基；C₂₋₄アルケニル基；またはC₂₋₄アルキニル基を表すか、もしくはR¹、R²、R³、およびR⁴のいずれか二つが一緒になってC₃₋₆アルキレン基を表し、このアルキレン基の一以上のメチレン基は、-NH-、-O-、-S-、または-CO-で置換されてもよい。但しR¹およびR³が水素原子であり、R²がメチル基の場合は、R⁴は水素原子とホルミル基以外の前述の基を表す。）

【請求項2】 R¹、R²、R³およびR⁴が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R²がカルバモイル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、(カルバモイルオキシ)メチル基、(N-メチルカルバモイルオキシ)メチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、シアノ基、ジフルオロメチル基、ホルミル基、(ヒドロキシイミノ)メチル基、メトキシメチル基、アミノスルホニルアミノメチル基、N-アリロキシカルボニルアミノスルホニルアミノメチル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、およびメタンスルホニルメチル基から選択される基である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】 R¹、R³およびR⁴が水素原子である請求項3記載の化合物。

【請求項5】 R³がヒドロキシメチル基、(ホルミルアミノ)メチル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)エチル基、(S)-1-(ホルミルアミノ)エチル基、(N-ホルミル-N-メチルアミノ)エチル基、(S)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシエチル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシエチル基、(1S, 2S)-1-(ホルミルアミノ)-2-

ヒドロキシプロピル基、(S)-2-オキサゾリノン-4-イル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)-2-メチルプロピル基、1-(ホルミルアミノ)-1-メチルエチル基、ウレイドメチル基、アミノメチル基、2-ヒドロキシエチル基、ホルミル基、ジメトキシメチル基、2-(ホルミルアミノ)エチル基、カルバモイルメチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、メチルチオ基、カルバモイル基、メトキシメチル基、アセトキシメチル基、(N-メチルウレイド)メチル基、(アセチルアミノ)メチル基、(トリフルオロアセチルアミノ)メチル基、シアノ基、カルボキシル基、アミノスルホニルアミノメチル基、(N-アリロキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)メチル基、2-アミノスルホニルアミノエチル基、メタンスルホニルメチル基、2-メタンスルホニルエチル基、およびエトキシカルボニル基から選択される基である、請求項1記載の化合物。

【請求項6】R¹、R²およびR⁴が水素原子である請求項5記載の化合物。

【請求項7】R¹が水素原子であり、R²がメチル基であり、R³が(ホルミルアミノ)メチル基であり、かつR⁴が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項8】R²がカルバモイル基であり、R³が(ホルミルアミノ)メチル基である、請求項1記載の化合物。

【請求項9】R¹およびR⁴が水素原子である、請求項8記載の化合物。

【請求項10】R²、R³が一緒になって、1-オキソ-2-アザプロパノ基を表す、請求項1記載の化合物。

【請求項11】R¹およびR⁴が水素原子である請求項10記載の化合物。

【請求項12】R⁴がヒドロキシメチル基である、請求項1記載の化合物。

【請求項13】R¹、R²およびR⁴が水素原子である、請求項12記載の化合物。

【請求項14】R¹がカルバモイル基である、請求項1記載の化合物。

【請求項15】R²がメチル基であり、R³、およびR⁴が水素原子である、請求項14記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、強い抗菌活性を有し広範囲スペクトルを特徴とする新規セフェム誘導体の置換基として特に有用な、新規複素環化合物に関する。さらに詳しくは、新規な置換もしくは無置換のイミダゾ[5, 1-b]チアゾールに関する。

【0002】

【従来の技術】セフェム系抗生物質は優れた抗菌作用を有しかつ哺乳類に対して低い毒性を有することから哺乳類の感染治療に極めて有効な薬剤である。近年、セフェム環7位にアミノチアゾリルアセチル基を有するセフェム誘導体が強い抗菌力とβ-ラクタメースに対する安定

性を持つことから、数多く研究開発されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】セフトジダイムやセフピロームに代表されるいわゆるオニウム塩型セフェム系抗生物質は7位にアミノチアゾリルアセチル基、3位に四級塩型の置換基を有し、強い抗菌活性とグラム陽性菌から緑膿菌までの広範囲スペクトルを特徴としており、世界各国で数多く研究開発されている。しかし、これらのセフトジダイムやセフピロームのようなオニウム塩型セフェム系化合物も、近年、临床上で問題とされている緑膿菌や、黄色ブドウ球菌に代表されるグラム陽性菌に対する抗菌活性という点では必ずしも満足できるものではない。これらに加え、今日ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)やペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)等による感染症が临床上重大な問題となってきている。そのためこれらの菌に対しても改善された抗菌活性を有する新規なセフェム系抗生物質を得ることが強く望まれている。(W. E. Wick, "Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and Biology", E. H. Flynn編, Academic Press, New York, N. Y., 1972年 第11章; 青木初夫著, 「抗生物質研究の最先端」, 大野雅二・大村智編, 株式会社東京化学同人発行, 1987年, 18・1 セファロスポリン; 岡本了一・井上松久著, 総合臨床 Vol. 42 No. 2, 1993年 耐性発現と分子遺伝学)。これを解決するため、現在、多くの研究機関、製薬企業において、様々な含窒素複素環化合物が、セフェム環3位のオニウム塩用の置換基として試されている。その中で、含窒素複素環化合物のひとつであるイミダゾ[5, 1-b]チアゾールについては、無置換の化合物は、それ自体の合成例すらこれまで報告がない。また置換基としてはその立体的および電子的性質から、被置換複素環の反応性、親水性(または親油性)、安定性などの化学的物理的性質を大きく変えることが知られている。フェニル基、ピリジル基またはニトロ基により置換された、イミダゾ[5, 1-b]チアゾールはこれまで30数例の合成例がある。しかし低級アルキル基などの被置換複素環の反応性、親水性(または親油性)、安定性などの化学的物理的性質をあまり変えない置換基のみを置換基として有するイミダゾ[5, 1-b]チアゾールは、J. J. Baldwin等のアメリカ特許(4, 735, 956, 1988年4月5日)記載の3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールおよび7-ホルミル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールの2例のみであり、文献、特許としては、この一例のみである。しかしこのBaldwin等のアメリカ特許においては、3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールの合成法や物性値が開示されておらず、実際にこの化合物の合成が行

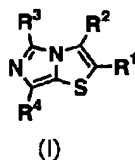
われたかどうか疑義がある。同特許において、7-ホルミル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールは、その3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールを原料化合物として化学合成された、としているのでやはり実際に合成が行われたかどうか疑義がある。さらにこれらの文献、特許等で開示されている置換イミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体において、セフェム環の側鎖として用いられた例はこれまで一例もない。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、強い抗菌活性を有し広範囲スペクトルを特徴とするセフェム誘導体を提供することを目的に、特にセフェム環の新規三位置置換基に関する研究を重ねてきた。その結果、前記の一般式 (I) で表わされる、新規な置換もしくは無置換のイミダゾ [5, 1-b] チアゾールの合成に成功した。無置換のイミダゾ [5, 1-b] チアゾールは本発明者等がここで初めて合成に成功したものであり、またここで合成した置換イミダゾ [5, 1-b] チアゾールについても、前記の J. J. Baldwin 等のアメリカ特許等にも記載のない新規化合物である。さらにこれらの新規な置換もしくは無置換のイミダゾ [5, 1-b] チアゾールをセフェム化合物の三位に導入し、新規セフェム誘導体を合成したところ、これらの、新規セフェム誘導体は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広く強力な抗菌活性を有し、種々のβ-ラクタマーゼ産生菌に対しても強い抗菌活性を示し、さらにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 等に対しても有効な抗菌力を有し、しかも低毒性でよく吸収されることを見いだした。(これらの新規セフェム化合物については、本発明者等により、国際特許出願 PCT/JP94/01529 で、すでに出願を行っている。) 以上の知見に基づいて、本発明は完成された。

【0005】すなわち、本発明によると、次の一般式 (I) :

【化2】



(式中、R¹、R²、R³、およびR⁴は同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子；C₁₋₄アルコキシ基；C₁₋₄アルキルチオ基；シアノ基；カルボキシ基及びそのアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属等との塩；C₁₋₄アルコキシカルボニル基；C₂₋₄アルケニルオキシカルボニル基アリルオキシカルボニル基；カルバモイル基；N-C₁₋₄アルキルカルバモイル基；ホルミル基；アミノ基（このアミノ基の一以上の水素原子は、ホルミル基、C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子

は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい) カルボニル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、C₂₋₄アルケニルオキシカルボニル基、C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい) スルホニル基、アミノスルホニルアミノ基、またはN-C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい) アミノスルホニルアミノ基で置換されてもよい) ; ハロゲン原子；C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、C₁₋₄アルコキシ基、メルカプト基、C₁₋₄アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい) カルバモイル基、ホルミル基、C₁₋₄アルキルカルボニル基、ヒドロキシイミノ基、C₁₋₄アルコキシイミノ基、アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい) カルボニルアミノ基、ハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、カルバモイルオキシ基、N-C₁₋₄アルコキシカルバモイルオキシ基、N-(C₁₋₄アルコキシベンジル) アミノ基、N'-(アリルオキシカルボニル)-N'-メチルアミノスルホニルアミノ基、N'-(アリルオキシカルボニル)-N, N'-ジメチルアミノスルホニルアミノ基、N'-C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノスルホニルアミノ基、N-(ニトロベンジル) アミノ基、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニルオキシ基、N-ヒドロキシアミノカルボニル基、オキサモイル基、(アミノスルホニル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ基、(アミノスルホニル) (2-(アミノスルホニルオキシ) エチル) アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、C₁₋₄アルコキシ基、メルカプト基、C₁₋₄アルキルメルカプト基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ヒドロキシイミノ基、C₁₋₄アルコキシイミノ基、アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ基、アリルオキシカルボニルアミノ基で置換されてもよい) アミノ基、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基、ウレイド基、N-C₁₋₄アルキルウレイド基、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ基、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、N-アリロキシカルボニルアミノスルホニルアミノ基、N-C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい) アミノスルホニルアミノ基、及びイミノC₁₋₄アルキル

アミノ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい) ; C_{3-6} シクロアルキル基 ; C_{2-4} アルケニル基 ; または C_{2-4} アルキニル基を表すか、もしくは R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 のいずれかが二つが一緒になって C_{3-6} アルキレン基を表し、このアルキレン基の一以上のメチレン基は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-C(=O)-$ で置換されてもよい。但し R^1 および R^3 が水素原子であり、 R^2 がメチル基の場合は、 R^4 は水素原子とホルミル基以外の前述の基を表す。)

【0006】上記一般式(1)の化合物は、グラム陽性菌、およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌活性を有する新規セフェム化合物の原料化合物である。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明において、基または基の一部としての「 C_{1-4} アルキル基」とは、直鎖または分岐鎖状の C_{1-4} アルキル基を意味する。その具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基が挙げられる。また、「アルキレン基」とは、直鎖または分岐鎖状のアルカン鎖の両鎖端から水素原子を一つずつのぞいて誘導された二価の基を意味する。また、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

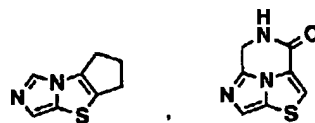
【0008】一般式(1)において R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、同一または異なってもよく、水素原子、カルボキシル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基、ホルミル基、シアノ基、 C_{1-4} アルコキシ基、メルカプト基、 C_{1-4} アルキルチオ基、アミノ基、 $N-C_{1-4}$ アルキルアミノ基、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、 $N-C_{1-4}$ アルキルウレイド基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル)、 C_{2-4} アルケニル基(例えば2-プロペニル)、 C_{2-4} アルキニル基(例えば2-プロピニル)を表す。ここで上記の C_{1-4} アルキル基(この C_{1-4} アルキル基とは、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、 $N-C_{1-4}$ アルキルアミノ基、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ基、および $N-C_{1-4}$ アルキルウレイド基の中にある C_{1-4} アルキル基も含まれる。)の一以上の水素原子は、置換されていてもよく、その置換基の具体例は、水酸基、 C_{1-4} アルコキシ基、メルカプト基、 C_{1-4} アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基、ホルミル基、 C_{1-4} アルキルカルボニル基、ヒドロキシイミノ基、 C_{1-4} アルコキシイミノ基、アミノ基、ホルミルアミノ基、 C_{1-4} アルキル(このアルキル

基の一以上の水素原子は、水酸基、アミノ基、またはハロゲン原子で置換されてもよい。)カルボニルアミノ基、カルバモイルオキシ基、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイルオキシ基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、ウレイド基、 $N-C_{1-4}$ アルキルウレイド基、 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、および $N-C_{1-4}$ アルキルアミノスルホニルアミノ基が挙げられる。これらの置換基で置換された C_{1-4} アルキル基の具体例としては、カルボキシメチル基、カルバモイルメチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、(ホルミルアミノ)メチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、アセトキシメチル基、(ヒドロキシイミノ)メチル基、メトキシメチル基、ジメトキシメチル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)エチル基、(S)-1-(ホルミルアミノ)エチル基、2-(ホルミルアミノ)エチル基、(S)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシエチル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシエチル基、(1S, 2S)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)-2-メチルプロピル基、1-(ホルミルアミノ)-1-メチルプロピル基、(N-ホルミル-N-メチルアミノ)メチル基、ウレイドメチル基、(カルバモイルオキシ)メチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、(N-メチルカルバモイルオキシ)メチル基、(アセチルアミノ)メチル基、(トリフルオロアセチルアミノ)メチル基、(N-メチルウレイド)メチル基、[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]メチル基、アミノスルホニルアミノメチル基、(N-メチルアミノスルホニルアミノ)メチル基、2-アミノスルホニルアミノエチル基、(N-アリロキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)メチル基等が挙げられる。

【0009】さらに R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 のいずれか2つが一緒になって C_{3-6} アルキレン基を表し、環構造を形成してもよい。さらにこの C_{3-6} アルキレン基の一以上のメチレン基は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-C(=O)-$ で置換されてもよい。このような構造の好ましい例としては、 R^2 と R^3 とが一緒になってプロパノ基をあらわす構造、 R^3 と R^4 とが一緒になって1-オキソ-2-アザプロパノ基をあらわす構造等が挙げられる。それらの構造を示せば下記の通りである。

【0010】

【化3】



【0011】本発明による化合物としては、例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 がいずれも水素原子である化合物が挙げられる。

【0012】また、他の好ましい化合物群としては、 R^2 がカルバモイル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、(カルバモイルオキシ)メチル基、(N-メチルカルバモイルオキシ)メチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、シアノ基、ジフルオロメチル基、ホルミル基、(ヒドロキシイミノ)メチル基、メトキシメチル基、メルカプトメチル基、(ホルミルアミノ)メチル基、ウレイドメチル基、アミノスルホニルアミノメチル基、[N-(アリロキシカルボニル)アミノスルホニルアミノ]メチル基、および[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]メチル基から選択される基である化合物が挙げられ、より好ましくは、さらに R^1 、 R^3 、および R^4 が水素原子である化合物が挙げられる。

【0013】また、別の好ましい化合物群としては、 R^3 が、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、(ホルミルアミノ)メチル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)エチル基、(S)-1-(ホルミルアミノ)エチル基、2-(ホルミルアミノ)エチル基、(S)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシエチル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシエチル基、(1S, 2S)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)-2-メチルプロピル基、1-(ホルミルアミノ)-1-メチルプロピル基、(N-ホルミル-N-メチルアミノ)メチル基、ウレイドメチル基、アミノメチル基、2-ヒドロキシエチル基、ホルミル基、ジメトキシメチル基、カルバモイルメチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、メチルチオ基、メトキシメチル基、アセトキシメチル基、メルカプトメチル基、(N-メチルウレイド)メチル基、(アセチルアミノ)メチル基、(トリフルオロアセチルアミノ)メチル基、シアノ基、カルボキシル基、エトキシカルボニル基、アミノスルホニルアミノメチル基、および[N-(アリロキシカルボニル)アミノスルホニルアミノ]メチル基から選択される基である化合物が、挙げられる。これらの化合物のより好ましいものとしては、さらに R^1 、 R^2 、および R^4 が水素原子である化合物が挙げられる。

【0014】さらに別の好ましい化合物としては、 R^1 および R^4 が水素原子であり、 R^2 がメチル基であり、 R^3 が(ホルミルアミノ)メチル基である化合物が挙げられる。

【0015】またさらに別の好ましい化合物としては、 R^1 が水素原子であり、 R^2 がカルバモイル基であり、 R^3 が(ホルミルアミノ)メチル基であり、かつ R^4 が水素原子である化合物が挙げられる。

【0016】また、別の好ましい化合物としては、 R^2 と R^3 が一緒になって、1-オキソ-2-アザプロパノ基を表す化合物が挙げられる。より好ましくは、さらに R^1 、 R^4 が水素原子である化合物である。

【0017】またさらに別の好ましい化合物群として

は、 R^4 がヒドロキシメチル基である化合物が挙げられる。より好ましくは、さらに R^1 、 R^2 、および R^3 が水素原子である化合物が挙げられる。

【0018】さらにまた別の好ましい化合物群としては、 R^1 がカルバモイル基である化合物が挙げられる。より好ましくは、さらに R^2 がメチル基であり、 R^3 、および R^4 が水素原子である化合物が挙げられる。

【0019】また、別の好ましい化合物群としては、 R^1 が(ホルミルアミノ)メチル基である化合物が挙げられる。より好ましくは、さらに R^2 がメチル基であり、 R^3 、および R^4 が水素原子である化合物が挙げられる。

【0020】また、別の好ましい化合物群としては、 R^1 がアミノスルホニルアミノメチル基である化合物が挙げられる。より好ましくは、さらに R^2 がメチル基であり、 R^3 、および R^4 が水素原子である化合物が挙げられる。

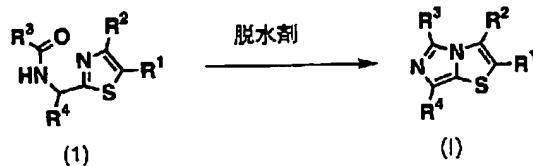
【0021】本発明の一般式(I)の化合物は、塩基性の物質であり、その酸塩とすることができる。そのような塩として、好適には、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、炭酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、乳酸塩、くえん酸塩、酒石酸塩、しゅう酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、酪酸塩、マレイン酸塩、プロピオン酸塩、ギ酸塩、リンゴ酸塩等のカルボン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

【0022】化合物の製造

本発明による一般式(I)の化合物は好ましくは下記のスキームに従って製造することができる。

【0023】

【化4】



【0024】上記の反応式で示した化合物(1)における R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は一般式(I)の本発明化合物について前記したものと同じ意味を表し、脱水剤とは、一般に有機合成反応における脱水反応、脱水縮合反応に用いられる反応剤であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 の化学的性質に応じて、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のオキシハロゲン化リン、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン等のリンハロゲン化物、五酸化リン、ポリリン酸、リン酸、硫酸、発煙硫酸、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフィリル、塩化メタンスルホ

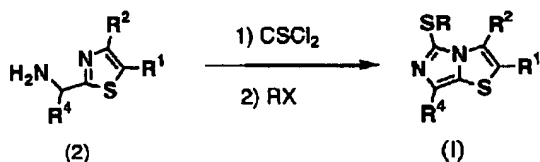
ニル等の塩化アルキルスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル等の塩化アリールスルホニル、無水トリフルオロ酢酸等の酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化亜鉛、三塩化硼素、三フッ化硼素等のルイス酸、酸化カルシウム等の金属酸化物、アルミナ、シリカゲル、およびモレキュラーシーブ等の中から選択できるが、好ましくはオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のオキシハロゲン化リンであり、さらに好ましくはオキシ塩化リンである。

【0025】スキーム中の反応は、式(1)の化合物に対して、上記の脱水剤を、触媒量、または等量、あるいは過剰量用い、場合により、無溶媒または適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中で、 $-20 \sim 200^{\circ}\text{C}$ の温度で10分～48時間反応させることによって終了させることができる。反応は、都合により、生ずる水を留去しながら行ってもよく、また酸補足剤(例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DBN、N, N-ジメチルアニリン等)存在下行ってもよい。反応終了後、反応液を通常の後処理にかけ、得られた本発明の一般式(I)で示される化合物は、必要があればシリカゲル、ダイヤイオンHP20、またはセファデックスLH20などのカラムクロマトグラフィー、または結晶化等で精製する。

【0026】また本発明による一般式(I)の化合物のうち、 R^3 がアルキルチオ基の化合物は、下記のスキームに従っても製造することができる。

【0027】

【化5】



上記の反応式中で示した化合物(2)における R^1 、 R^2 、および R^4 は一般式(I)の本発明化合物について前記したものと同一意味を表し、 CSCI_2 はチオホスゲンであり、 R は C_{1-4} アルキル基を表し、 X は脱離基(例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ジフェニルホスホリルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニル基等)を表す。

【0028】スキーム中の式(2)の化合物とチオホスゲンとの反応は、式(2)の化合物に対し等量または過剰量のチオホスゲンとを、適当な溶媒(例えばトルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラ

ヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、エタノール、メタノール等)中で、 $-80 \sim 80^{\circ}\text{C}$ の温度で10分～48時間反応させることによって終了させることができる。反応は、酸補足剤(例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DBN、N, N-ジメチルアニリン等)存在下行ってもよい。本スキームの反応は、式(2)の化合物とチオホスゲンの反応に引き続き、この反応混合物に、 RX を式(2)の化合物に対し等量または過剰量反応させ完結させる。この第二の工程は $-80 \sim 30^{\circ}\text{C}$ の温度で10分～48時間反応させることによって終了させることができる。反応終了後、反応液を通常の後処理にかけ、得られた本発明の一般式(I)で示される化合物は、必要があればシリカゲル、ダイヤイオンHP20、またはセファデックスLH20などのカラムクロマトグラフィー、または結晶化等で精製する。

【0029】さらに本発明による一般式(I)の化合物は、上述のスキームの方法により合成された他の一般式(I)の化合物より、その置換基($R^1 \sim R^4$)を、有機合成において一般的に行われる化学変換の手法を用い変換する事によっても合成することができる。ここで用いる事ができる、ここで有機合成において一般的に行われる化学変換の手法とは、すべての有機合成反応を含み、好ましくは、イミダゾチアゾール環には作用しないすべての有機合成反応である。そのような化学変換の手法の例としては、エステル加水分解によりカルボン酸もしくはアルコールを得る反応、エステルにアンモニアを作用させ酸アミドを得る反応、エステルに第一もしくは第二アミンを作用させN-置換酸アミドを得る反応、エステルに還元剤(例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウム等)を作用させ、一級アルコールまたはアルデヒドを得る反応、アルコールの酸化反応によりアルデヒド、ケトンもしくはカルボン酸を得る反応(ジョーンズ酸化、コリンズ酸化、その他の金属酸化物を用いる酸化反応、DMSO酸化、酸素酸化、過酸化による酸化反応等)、アルデヒドのアセタール化反応、アルデヒドにヒドロキシルアミンを作用させアルドキシムを得る反応、エステルに第一もしくは第二アミンを作用させN-置換酸アミドを得る反応、エステルもしくはアルデヒドに還元剤(例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウム等)を作用させ、一級アルコールを得る反応、アルデヒドにアンモニアまたは第一もしくは第二アミン存在下、還元剤(例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウム等)を作用させ対応するアミンを得る反応、酸アミドに脱水剤(例えばオキシ塩化リン等)を

13

作用させニトリルを得る反応、触媒による水素添加反応、触媒による脱水素反応、触媒による加水素分解反応、アルコールよりアミンに変換する反応（例えばガブリエル合成、光延反応等）、アルコールにハロゲン化剤（例えばDAST試薬等）を作用させハライドを得る反応、アルコールにアシル化剤（酸ハライド、酸無水物等）を作用させエステルを得る反応、アルコールの水酸基をカルバモイルオキシ基に変換する反応、アミノ基にアシル化剤（酸ハライド、酸無水物等）を作用させアミドを得る反応、アミノ基をウレイド基に変換する反応、アミノ基をアミノスルホニルアミノ基に変換する反応、水酸基をアミノスルホニルアミノ基に変換する反応（光延反応等）、アルデヒドとグリニヤール試薬との反応により2級アルコールを得る反応、カルボン酸誘導体のクルチュウス転移反応（アミノ基生成）、カルボン酸誘導体のクライゼン縮合反応、カルボン酸誘導体のダルトヴェン反応、アルデヒドにエノール活性体等を作用させるアルドール反応、アルデヒドへのリホルマツスキー反応、マイケル付加反応、アルデヒドにホスホラン等を作用させオレフィンを得るウィテツヒ反応、水酸基をメルカプト基に変換する反応（チオアセテートを経る反応など）、およびアミノ基にハロゲン化スルホニル等を作用させスルホンアミドを得る反応等が挙げられる。これらの化学変換反応においても、反応終了後、反応液を通常の後処理にかけ、得られた本発明の一般式（I）で示される化合物は、必要があればシリカゲル、ダイヤイオンHP20、またはセファデックスLH20などのカラムクロマトグラフィー、または結晶化等で精製する。

【0030】

【発明の効果】本発明による化合物は、新規セフェム化合物の合成原料物質となる。その新規セフェム化合物は、グラム陽性菌、及びグラム陰性菌に対して幅広く強い抗菌活性を有し、特に種々のβ-ラクタマーゼ産生菌、さらにはメチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）等に対しても有効な抗菌力を有している。また、その毒性は低く、吸収性も高い。従って、本発明による化合物は、ヒトを含む動物の各種病原性細菌に起因する感染症の治療にきわめて有効に用いることができる、新規セフェム化合物の原料化合物となる。さらに多くのそのほかの医薬品や、化学製品の原料としても重要な化合物である。

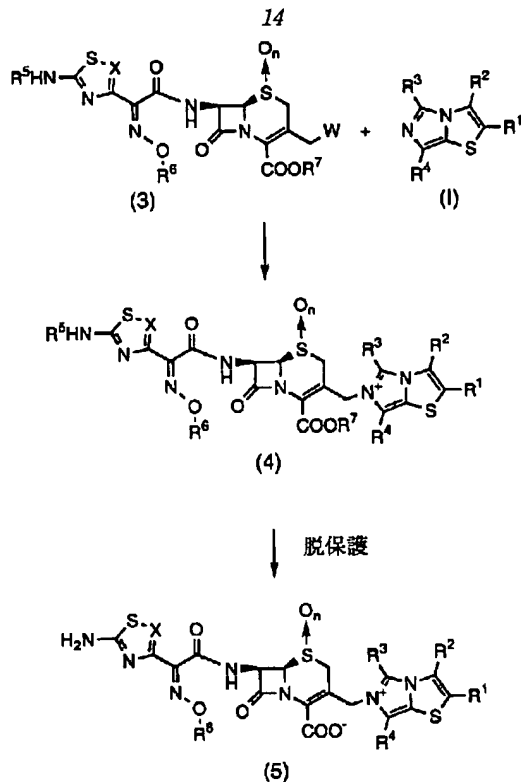
【0031】本発明による化合物から、好ましくは下記のスキームに従い、新規セフェム化合物を製造することができる。

【0032】

【化6】

10

20



【0033】上記の反応式中で示した化合物（I）、（4）、および（5）におけるR¹、R²、R³、およびR⁴は一般式（I）の本発明化合物について前記したものと同意義である。化合物（3）、（4）および（5）においてnは0または1を表し、Xは、NまたはCHを表す。出発物質の一方である化合物（3）のR⁵は水素原子またはトリチル基、クロロアセチル基、ホルミル基などのアミノ保護基を表わし、R⁷は水素原子またはジフェニルメチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、tert-ブチル基、アリル基、2,2,2-トリクロロエチル基などのカルボキシル保護基であるエステル形成基を表わす。R⁶は、目的化合物（5）のR⁸と同じ置換基であるか、R⁸にカルボキシル基がある場合はそのカルボキシル基はジフェニルメチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、tert-ブチル基、アリル基、2,2,2-トリクロロエチル基などのカルボキシル保護基でエステルを形成していてもよく、あるいはトリチル基などのオキシム基の保護基を表わす。Wはハロゲン原子（すなわち塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ジフェニルホスホリルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、アセトキシ基などの脱離基を示す。目的化合物（5）におけるR⁸は水素原子；ハロゲン原子（すなわち、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、水酸基、カルボキシル基、炭素数1-4の低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数1-4のN-低級アルキルカルバモイル

15

基、シアノ基、アミノ基又は、炭素数1〜4の低級アルキルアミノ基で置換されてもよい炭素数1〜4の直鎖又は分岐の低級アルキル基；アルケニル基；アルキニル基もしくはシクロアルキル基を示す。

【0034】スキーム中の式(1)の化合物と式(3)の化合物の反応は、式(3)の化合物に対して等量または過剰量の式(1)の化合物とを、適当な溶媒(例えばアセトン、エチルメチルケトン、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロルメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド、トルエン、メタノール、エタノール等)中で、 $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で、20分〜72時間反応させることによって終了させることができる。反応終了後、反応液を通常の後処理にかけ、得られた式(4)の化合物は、必要があればシリカゲル、ダイヤイオンHP20、またはセファデックスLH20などのカラムクロマトグラフィー、または結晶化等で精製する。ここで、 R^5 と R^7 がともに水素原子であり、 R^6 が R^5 と同一の場合は、次の脱保護の工程を経ることなく目的の(5)で示される化合物を得ることが20

【0035】一方、 R^5 、 R^6 、および R^7 を脱保護して目的化合物(5)が得られる場合は、用いた保護基、 R^5 、 R^6 、 R^7 を除去する通常の方法に従って行なえば適当な順序でよい。酸性条件で基 R^5 、 R^6 、 R^7 が脱保護できる場合はトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸などで化合物(4)を処理すればよい。還元条件で基 R^5 、 R^6 、 R^7 のいずれかまたは全部が除去される場合は、各種の触

表1

試験菌株	最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g/ml}$)				
	合成例2	合成例3	合成例4	合成例5	CAZ
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	6.25	0.39	0.78	0.78	6.25
<i>S. aureus</i> 133*	100	12.5	12.5	6.25	100
<i>S. aureus</i> 126*	>100	25	25	12.5	>100
<i>S. epidermidis</i> ATCC14990	6.25	0.39	0.78	0.78	6.25
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.05	0.05	≤ 0.025	≤ 0.025	0.39
<i>K. pneumoniae</i> PCI602	≤ 0.025	0.05	≤ 0.025	0.05	0.10
<i>P. vulgaris</i> GN76	≤ 0.025	0.39	0.20	0.39	0.05
<i>M. morgani</i> 1510/S-1	≤ 0.025	0.10	0.05	0.05	0.20
<i>C. freundii</i> GN346/16	0.39	0.10	0.10	0.10	0.39
<i>E. cloacae</i> G-0008	0.05	0.05	0.05	0.05	0.20
<i>S. marcescens</i> No.1	≤ 0.025	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>P. aeruginosa</i> GN10362	0.78	1.56	1.56	3.13	1.56
<i>P. aeruginosa</i> E-2	0.78	3.13	1.56	3.13	1.56

*メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)

【0039】

表2

試験菌株	最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g/ml}$)				
	合成例6	合成例10	合成例7	合成例9	CPR
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.39	0.39	0.78	0.39	0.20

17				18	
<i>S. aureus</i> 133*	6.25	6.25	6.25	3.13	6.25
<i>S. aureus</i> 126*	12.5	12.5	6.25	3.13	50
<i>S. epidermidis</i> ATCC14990	0.39	0.39	0.78	0.20	0.39
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤0.025	≤0.025	0.05	0.78	0.05
<i>K. pneumoniae</i> PC1602	≤0.025	≤0.025	0.05	0.78	0.05
<i>P. vulgaris</i> GN76	0.20	0.20	0.39	3.13	0.20
<i>M. morganii</i> 1510/S-1	≤0.025	≤0.025	≤0.025	0.39	≤0.025
<i>C. freundii</i> GN346/16	0.10	0.10	0.05	0.78	0.05
<i>E. cloacae</i> G-0008	≤0.025	≤0.025	0.05	0.78	0.05
<i>S. marcescens</i> No.1	≤0.025	≤0.025	0.10	1.56	≤0.025
<i>P. aeruginosa</i> GN10362	0.78	0.78	1.56	3.13	3.13
<i>P. aeruginosa</i> E-2	0.78	0.78	1.56	3.13	3.13

*メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

【0040】以上の様に本発明の一般式(1)の化合物を原料化合物として合成した新規セフェム化合物は強い抗菌力を有するので、各種病原性細菌に起因する感染症の治療剤として非常に有用である。

【0041】

【実施例】以下、本発明を実施例及び合成例により説明する。

【0042】実施例1

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(ホルミルアミノ)メチルチアゾール (R. G. Jones, E. C. Kornfeld, and K. C. McLaughlin, J. Am. Chem. Soc., Vol. 72, 1950年, 4525~4529ページ記載と同様にして合成した2-アミノメチルチアゾールを、常法によりN-ホルミル化して得られる。) 0.930g (6.54mmol) を塩化メチレン20mlに溶かし、-20℃にてオキシ塩化リン 1.2ml (13mmol) を滴下する。室温まで昇温させ30分間攪拌後、減圧下濃縮乾固する。オキシ塩化リン1.2mlを加え100℃で30分間攪拌する。室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。氷約20gを加え、氷冷下2N水酸化ナトリウム水溶液でpHを10.5に調整後、塩化メチレン50ml×3回で抽出する。有機層を炭酸カリウムで乾燥後濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1で溶出)。イミダゾ [5, 1-b] チアゾール0.488g (60%) が淡黄色結晶として得られる。

【0043】NMR (CDCl₃) δ: 6.83 (1H, d, J=4.4Hz), 7.10 (1H, s), 7.41 (1H, d, J=4.4Hz), 8.01 (1H, s) MS (EI, CHCl₃, 100℃): 124 (M⁺)

【0044】実施例2

5-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(アセチルアミノ)メチルチアゾール1.56g (10.0mmol) より実施例1と同様にして表題の

化合物1.272g (92%) が淡黄色結晶として得られる。

【0045】NMR (CDCl₃) δ: 2.57 (3H, s), 6.77 (1H, d, J=4.2Hz), 6.94 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=4.2Hz) MS (EI, CHCl₃, 100℃): 138 (M⁺)

【0046】実施例3

3-エチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(ホルミルアミノ)メチル-4-エチルチアゾールより実施例1と同様にして表題の化合物(90%)が淡黄色結晶として得られる。

【0047】NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, t, J=7.5Hz), 2.76 (2H, qd, J=7.5, 1.4Hz), 6.40 (1H, d, J=1.4Hz), 7.09 (1H, s), 7.91 (1H, s) MS (EI, CHCl₃, 100℃): 152 (M⁺)

【0048】実施例4

2, 3-ジメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(ホルミルアミノ)メチル-4, 5-ジメチルチアゾール0.930gより実施例1と同様にして表題の化合物0.637g (77%) が淡黄色結晶として得られる。

【0049】NMR (CDCl₃) δ: 2.28 (1H, s), 2.31 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.79 (1H, s) MS (EI, CHCl₃, 100℃): 152 (M⁺)

【0050】実施例5

2, 3-プロパノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(ホルミルアミノ)メチル-4, 5-プロパノチアゾール0.530gより実施例1と同様にして表題の化合物0.285g (60%) が淡黄色結晶として得られる。

【0051】NMR (CDCl₃) δ: 2.54~2.67 (2H, m), 2.80~2.90 (4H, m), 7.06 (1H, s), 7.81 (1H, s)

【0052】実施例6

2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(ホルミルアミノ)メチル-5-メチルチアゾール
0.152gより実施例1と同様にして表題の化合物
0.094g (70%) が淡黄色結晶として得られる。

【0053】NMR (CDCl₃) δ: 2.35 (3H, s), 7.00 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.87 (1H, s)

【0054】実施例7

7-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(1-ホルミルアミノエチル)チアゾールより実施
例1と同様にして表題の化合物が淡黄色結晶として得ら
れる。

【0055】NMR (CDCl₃) δ: 2.35 (3H, s), 6.76 (1H, d, J=4.2Hz), 7.32 (1H, d, J=4.2Hz), 7.90 (1H, s)

【0056】実施例8

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-カルボン酸エ
チル

2-アミノメチルチアゾール3.43g (30mmo
l)とトリエチルアミン3.34g (33mmo l)の
ジクロルメタン60ml溶液に、氷冷下塩化シュウ酸エ
チル4.512gのジクロルメタン10ml溶液を滴下
する。30分間攪拌後、水20mlを加え10分間攪拌
する。有機層を分離し、水層はジクロルメタン (30ml
、5回)で抽出する。有機層を合せ、少量の飽和炭酸
水素ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾
燥する。減圧下濃縮乾固し、2-(エトキザリルアミ
ノ)メチルチアゾールの固体を得る。これに氷冷下オキ
シ塩化リン50mlを加え、12時間加熱還流する。室
温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。残渣に水50ml
ジクロルメタン50mlを加え溶かし、氷冷下炭酸カリ
ウム50gを少量ずつ加える。10分間攪拌後、不溶物
を濾去し、有機層を分離する。水層はジクロルメタン
(30ml、2回)で抽出し、有機層に合せ無水炭酸カリ
ウムで乾燥する。シリカゲルフラッシュカラムクロマ
トグラフィーで精製する (酢酸エチルで溶出)。表題の
化合物4.68g (80%) が淡黄色結晶として得られ
る。

【0057】NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (3H, t, J=7.1Hz), 4.47 (2H, q, J=7.1Hz), 7.08 (1H, d, J=4.2Hz), 7.31 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=4.2Hz)

MS (EI, CHCl₃, 100°C): 196 (M⁺)

【0058】実施例9

5-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾー
ル

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-カルボン酸エ

チル (実施例8参照) 0.929gのメタノール20m
l溶液に、水素化ホウ素ナトリウム0.897gを加え
室温で終夜攪拌する。反応液に氷冷下濃塩酸2mlを滴
下し、10分間攪拌後減圧下濃縮乾固する。これをメタ
ノール50mlに溶かし、再度濃縮乾固する。残渣に氷
冷下炭酸カリウム水溶液 (50重量%) 30mlとジク
ロルメタン30mlを加え、10分間攪拌後不溶物を濾
去する。有機層を分離し、水層はジクロルメタン (30
ml、2回)で抽出し有機層に合せる。無水炭酸カリウ
ムで乾燥し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラ
フィーで精製する (酢酸エチル、酢酸エチル:メタノー
ル=20:1で溶出)。表題の化合物0.628g (8
6%) が淡黄色結晶として得られる。

【0059】NMR (CDCl₃) δ: 1.7-2.1 (1H, br), 4.85 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=4.2Hz), 6.91 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=4.2Hz)

MS (EI, CHCl₃, 100°C): 154 (M⁺)

【0060】実施例10

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボン酸エ
チル

a) (tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトチ
オアミド
メタノール230mlに氷冷下攪拌しながら、アンモニ
アガス25gと硫化水素ガス50gを順次溶解させる。
これに (tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセト
ニトリル71.45gを加え、室温で終夜攪拌する。反
応液を氷冷し、水500mlをゆっくり加え、さらに氷
冷下2時間攪拌する。生じた結晶を濾取し、冷水300
mlで洗浄後減圧乾燥する。(tert-ブトキシカル
ボニルアミノ)アセトチオアミド65.88gが無色結
晶として得られる。

【0061】NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 4.16 (2H, d, J=6.2Hz), 5.2-5.3 (1H, br), 7.4-7.7 (1H, br), 7.7-8.0 (1H, br)

【0062】b) 2-(tert-ブトキシカルボニル
アミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル

(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトチオア
ミド10gのエタノール150ml溶液にプロモピルピ
ン酸エチル7.3mlと炭酸カルシウム2.7gを加
え、室温で6時間攪拌する。反応液を濾過し、濾液を減
圧下濃縮乾固する。残渣をクロロホルムに溶かし、飽和
炭酸水素ナトリウム水溶液及び少量の水で洗浄後、無水
硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮後、イソプロ
ピルエーテルを加え結晶化し、濾取、減圧下乾燥すると
2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチ
アゾール-4-カルボン酸エチル11.2g (74%)
が得られる。

【0063】NMR (CDCl₃) δ: 1.44, (3

H, t, J=7 Hz), 1.47 (9H, s), 4.57 (2H, q, J=7 Hz), 4.60 (2H, s), 7.12 (1H, s)

【0064】C) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボン酸エチル

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル 1.50g にトリフルオロ酢酸 5ml を加え、室温下 30 分間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH を約 8 とする。ジクロルメタン 30ml を加え、激しく攪拌しながら、ギ酸 1ml と無水酢酸 1ml をあらかじめ混合し 50℃ で 30 分間反応させた混合物を加え、さらに 1 時間攪拌する。有機層を分離し、水層からさらにジクロルメタン (2 回) で抽出し有機層に合せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮乾固し、未精製の 2-(ホルミルアミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル 1.15g を得る。これをジクロルメタン 30ml に溶解し、-20℃ でオキシ塩化リン 1.2ml を加え、室温で 30 分間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、オキシ塩化リン 1.2ml を加え 100℃ で 30 分間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。残渣を水 30ml に溶かしジクロルメタン 20ml で洗浄する。これに炭酸水素ナトリウムを加え pH を約 8 とし、ジクロルメタン (30ml, 2 回) で抽出する。有機層を合せ無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固する。表題のイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボン酸エチル 0.885g (85%) が淡褐色結晶として得られる。

【0065】NMR (CDCl₃) δ: q, J=7 Hz), 7.17 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.57 (1H, s)

【0066】実施例 11

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボキシアミド

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボン酸エチル (実施例 10 参照) 1.25g をアンモニアで飽和させたメタノール溶液 30ml に溶かし、16 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、水 50ml を加える。生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥する。表題の化合物 1.00g が得られる。

【0067】NMR (DMSO-d₆) δ: 7.12 (1H, s), 7.72 (1H, br), 8.09 (1H, s), 8.20 (1H, br), 8.54 (1H, br)

【0068】実施例 12

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-イル酢酸メチル

2-(メチルマロニルアミノ)メチルチアゾールより実施例 1 と同様にして (2N 水酸化ナトリウムのかわりに無水炭酸カリウムを用い、pH は 8.0 とする。) 表題

の化合物が淡褐色結晶として得られる。収率 63%。

【0069】NMR (CDCl₃) δ: 3.72 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.02 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=4.2 Hz)

MS (EI, CHCl₃, 100℃): 196 (M⁺)

【0070】実施例 13

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-イルアセトアミド

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-イル酢酸エチル (実施例 12 参照) より実施例 10 と同様にして表題の化合物が得られる。収率 85%。

【0071】NMR (DMSO-d₆) δ: 3.78 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.07 (1H, br), 7.17 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.62 (1H, br), 7.78 (1H, d, J=3.6 Hz)

MS (EI, CHCl₃, 100℃): 181 (M⁺)

【0072】実施例 14

5-(アミノメチル)イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 5-(フタルイミド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例 8 参照) 0.548g (3.55mmol)、フタルイミド 1.045g (7.10mmol) とトリフェニルホスフィン 1.86g (7.10mmol) の無水テトラヒドロフラン 30ml 溶液に、室温でジエチルアゾジカルボキシレート 1.237g (7.10mmol) の無水テトラヒドロフラン 5ml 溶液を滴下後、室温で 1 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル 20ml とヘキサン 10ml を加え結晶化させる。結晶を濾取して、少量の酢酸エチルとヘキサンの 2:1 混合液で洗浄後減圧乾燥する。5-(フタルイミド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.725g (72%) が無色結晶として得られる。

【0073】NMR (CDCl₃) δ: 5.14 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.04 (1H, s), 7.7-7.4 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.85-7.9 (2H, m)

【0074】b) 5-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

メタノール 20ml に、5-(フタルイミド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.483g と無水ヒドラジン 0.072g を加え 1 時間加熱還流する。反応液を氷冷し、生じた結晶を濾去し、少量の冷メタノールで洗浄する。濾液を減圧下濃縮し、5-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.356g を得る。

【0075】NMR (CDCl₃) δ: 1.76 (2

H, br), 4.15 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=4.2 Hz), 6.98 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=4.3 Hz)

【0076】実施例15

5-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

実施例14で得られる5-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール0.354gにジクロルメタン20mlを加え、攪拌しながらギ酸1mlと無水酢酸0.8mlをあらかじめ混合し50℃で10分間反応させた混合物を加え、さらに1時間攪拌する。反応液に水10mlとジクロルメタン30mlを加え、氷冷下無水炭酸カリウム10gを加えよく攪拌する。不溶物を濾去後、有機層を分離し、水層よりジクロルメタン(30ml、2回)でさらに抽出し有機層に合せ無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル、酢酸エチル:メタノール=20:1で溶出)。表題の化合物0.304gが淡黄色結晶として得られる。

【0077】NMR (CDCl₃) δ: 4.75 (2H, d, J=6.5 Hz), 6.82 (1H, d, J=4.3 Hz), 6.75-6.85 (1H, br), 6.96 (2H, s), 7.69 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.27 (1H, s)

【0078】実施例16

5-(トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-[(N-tert-ブトキシカルボニルグリシル)アミノ]メチルチアゾール
N-tert-ブトキシカルボニルグリシン3.854gと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.97gに塩化メチレン60mlを加え、氷冷下攪拌しながらジシクロヘキシルカルボジイミド4.54gを加える。氷冷下、2時間攪拌後2-アミノメチルチアゾール2.28gを加え、さらに16時間攪拌する。生じた結晶を濾去し、濾液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。塩化メチレンを減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する。(酢酸エチルで溶出) 2-[(N-tert-ブトキシカルボニルグリシル)アミノ]メチルチアゾール5.29g(97%)が得られる。

【0079】NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 3.87 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.79 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.1-5.3 (1H, br), 7.0-7.15 (1H, br), 7.30 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.71 (1H, d, J=3.3 Hz)

【0080】b) 2-[(N-トリフルオロアセチルグリシル)アミノ]メチルチアゾール

2-[(N-tert-ブトキシカルボニルグリシル) 50

アミノ]メチルチアゾール2.05gにトリフルオロ酢酸10mlを加え室温で30分間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトリフルオロ酢酸エチル10.74gとトリエチルアミン3.83gを加え室温で30分間攪拌する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する。(酢酸エチル、次いで酢酸エチル:メタノール=20:1で溶出) 2-[(N-トリフルオロアセチルグリシル)アミノ]メチルチアゾール1.98g(98%)が無色結晶として得られる。

【0081】NMR (CDCl₃) δ: 4.10 (2H, d, J=4.7 Hz), 4.82 (2H, J=5.6 Hz), 6.75-6.85 (1H, br), 7.34 (1H, d, J=3.3 Hz) 7.25-7.4 (1H, br), 7.73 (1H, d, J=3.3 Hz)

【0082】c) 5-(トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-[(N-トリフルオロアセチルグリシル)アミノ]メチルチアゾール1.98gにオキシ塩化リン20mlを加え100℃で4.5時間加熱攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。残渣を塩化メチレン30mlに溶かし氷冷下、水50mlをくわえる。氷冷にて炭酸カリウムを少しずつ加えpH8とし、さらに1時間攪拌する。生じた結晶を濾取し、冷水と少量の冷塩化メチレンで洗浄後減圧下、乾燥する。5-(トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール1.12g(60%)が淡黄色結晶として得られる。

【0083】NMR (CDCl₃) δ: 4.77 (0.8H, d, J=2.9 Hz), 4.78 (1.2H, d, J=3.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.00 (1H, s), 7.76 (0.4H, d, J=4.2 Hz), 7.77 (0.6H, d, J=4.2 Hz)

【0084】実施例17

5-[(S)-1-(ホルミルアミノ)エチル]イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニル)アミノ]メチルチアゾール
N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン0.946g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.743g、ジシクロヘキシルカルボジイミド1.135g及び2-アミノメチルチアゾール0.628gより、実施例16a)と同様にして表題の化合物1.427g(100%)を得る。

【0085】NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s), 4.15-4.3 (1H, m), 4.77 (1H, d, J=5.8 Hz, J=12.2 Hz), 4.78 (1H, dd, J=5.8 Hz, J=12.2 Hz),

25

4. 9-5. 1 (1H, br), 7. 0-7. 2 (1H, br), 7. 28 (1H, d, J=3. 3Hz), 7. 70 (1H, d, J=3. 3Hz)

【0086】b) 2-[(N-トリフルオロアセチル-L-アラニル) アミノ] メチルチアゾール

2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニル) アミノ] メチルチアゾール1. 427gを実施例16b)と同様に処理し、表題の化合物1. 368g (97%)を得る。

【0087】NMR (CDCl₃) δ: 1. 51 (3H, d, J=7. 0Hz), 4. 56 (1H, quintet, J=7. 0Hz), 4. 78 (1H, dd, J=5. 5Hz, J=16. 0Hz), 4. 79 (1H, dd, J=5. 5Hz, J=16. 0Hz), 6. 9-7. 1 (1H, br), 7. 33 (1H, d, J=3. 3Hz), 7. 25-7. 45 (1H, br), 7. 73 (1H, d, J=3. 3Hz)

【0088】c) 5-[(S)-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-[(N-トリフルオロアセチル-L-アラニル) アミノ] メチルチアゾール1. 360gを実施例16c)と同様に処理し、表題の化合物1. 108g (87%)を得る。

【0089】NMR (CDCl₃) δ: 1. 63 (0. 3H, d, J=7. 1Hz), 1. 74 (2. 7H, d, J=7. 1Hz), 5. 43-5. 75 (1H, m), 6. 87 (1H, d, J=4. 2Hz), 6. 99 (0. 9H, s), 7. 02 (0. 1H, s), 7. 51 (0. 9H, d, J=4. 2Hz), 7. 4-7. 6 (1H, br), 7. 65 (0. 1H, d, J=4. 2Hz)

【0090】d) 5-[(S)-1-(ホルミルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-[(S)-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール1. 108gのメタノール20ml溶液に、炭酸カリウム2. 70gの水溶液20mlを加えアルゴン雰囲気下室温で14時間攪拌する。反応液に塩化メチレン50mlを加え、氷冷下、あらかじめ50℃で10分間加熱し室温に戻したギ酸0. 50gと無水酢酸0. 25gの混合物を加え、さらに30分間攪拌する。反応液に炭酸カリウム2. 70gを加え溶解後、再度氷冷下、あらかじめ50℃で10分間加熱し室温に戻したギ酸0. 50gと無水酢酸0. 25gの混合物を加え、30分間攪拌する。不溶物を濾去し、有機層を分離する。水層は、塩化メチレン30ml 2回で抽出し、有機層に合せ無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する。(酢酸エチル、次いで酢酸エチル:メタノール=20:1で溶出) 表題の化合

26

物0. 763g (93%)が得られる。

【0091】NMR (CDCl₃) δ: 1. 70 (3H, J=6. 9Hz), 5. 61 (1H, dq, J=7Hz, 6. 9Hz), 6. 25-6. 45 (1H, br), 6. 81 (1H, d, J=4. 3Hz), 6. 98 (1H, s), 7. 59 (1H, d, J=4. 3Hz), 8. 20 (1H, s)

【0092】実施例18

5-[(R)-1-(ホルミルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-D-アラニル) アミノ] メチルチアゾール

N-tert-ブトキシカルボニル-D-アラニン0. 946g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0. 743g、ジシクロヘキシルカルボジイミド1. 135g及び2-アミノメチルチアゾール0. 628gより、実施例16a)と同様にして表題の化合物1. 480g (100%)を得る。

【0093】NMR (CDCl₃) δ: 1. 39 (3H, d, J=7. 1Hz), 1. 43 (9H, s), 4. 15-4. 3 (1H, m), 4. 76 (1H, dd, J=5. 8Hz, J=12. 2Hz), 4. 77 (1H, dd, J=5. 8Hz, J=12. 2Hz), 4. 9-5. 1 (1H, br), 6. 95-7. 15 (1H, br), 7. 28 (1H, d, J=3. 3Hz), 7. 70 (1H, J=3. 3Hz)

【0094】b) 2-[(N-トリフルオロアセチル-D-アラニル) アミノ] メチルチアゾール

2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-D-アラニル) アミノ] メチルチアゾール1. 480gを実施例16b)と同様に処理し、表題の化合物1. 406g (100%)を得る。

【0095】NMR (CDCl₃) δ: 1. 51 (3H, d, J=7. 0Hz), 4. 57 (1H, quintet, J=7. 0Hz), 4. 77 (1H, dd, J=5. 5Hz, J=16. 0Hz), 4. 78 (1H, dd, J=5. 5Hz, J=16. 0Hz), 6. 9-7. 1 (1H, br), 7. 33 (1H, d, J=3. 3Hz), 7. 35-7. 55 (1H, br), 7. 73 (1H, d, J=3. 3Hz)

【0096】c) 5-[(R)-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-[(N-トリフルオロアセチル-D-アラニル) アミノ] メチルチアゾール1. 406gを実施例16c)と同様に処理し、表題の化合物1. 165g (89%)を得る。

【0097】NMR (CDCl₃) δ: 1. 63 (0. 3H, d, J=7. 1Hz), 1. 74 (2. 7H, d, J=7. 1Hz), 5. 43-5. 75 (1H,

27

m), 6.87 (1H, d, J=4.2 Hz), 6.98 (0.9H, s), 7.01 (0.1H, s), 7.51 (0.9H, d, J=4.2 Hz), 7.64 (0.1H, d, J=4.2 Hz), 7.55-7.75 (1H, br)

【0098】d) 5-[(R)-1-(ホルミルアミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-[(R)-1-(トリフルオロアセチルアミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール1.165gを実施例17d)と同様に処理し、表題の化合物0.839g(86%)が得られる。

【0099】NMR(CDC1₃) δ: 1.70 (3H, J=6.9 Hz), 5.61 (1H, dq, J=7 Hz, 6.9 Hz), 6.4-6.55 (1H, br), 6.81 (1H, d, J=4.3 Hz), 6.97 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.19 (1H, s)

【0100】実施例19

イミダゾ[5,1-b]チアゾール-5-カルボキシアミド

イミダゾ[5,1-b]チアゾール-5-カルボン酸エチル(実施例8参照)0.117gの無水メタノール溶液50mlに、氷冷下アンモニアガスを通じ飽和させ、これを密栓し室温で3日間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、表題の化合物0.949g(100%)を淡黄色結晶として得る。

【0101】NMR(CDC1₃) δ: 5.3-5.6 (1H, br), 6.8-7.2 (1H, br), 7.02 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.19 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=4.2 Hz)

【0102】実施例20

5-(トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-3-カルボン酸エチル

a) 2-アミノメチルチアゾール-4-カルボン酸エチル

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル(実施例10b)参照)20.55gにトリフルオロ酢酸144mlを加え室温で30分間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、氷冷で塩化メチレン200mlと水50mlを加え攪拌、溶解する。氷冷下攪拌しながら、炭酸カリウム50gを少量ずつ添加後、さらに30分間攪拌する。不溶物を濾去後、有機層(上層)を分離する。水層から塩化メチレン(30ml、15回)で抽出し有機層に合せる。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固する。表題の化合物9.91g(79%)を淡黄色結晶として得る。

【0103】NMR(CDC1₃) δ: 1.41 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.6-1.9 (2H, br), 4.24 (2H, s), 4.43 (1H, q, J=7.1 Hz), 8.12 (1H, s)

28

【0104】b) 2-[(N-tert-ブトキシカルボニルグリシル)アミノ]メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル

N-tert-ブトキシカルボニルグリシン3.854g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.97g、ジシクロヘキシルカルボジイミド4.54g及び2-アミノメチルチアゾール-4-カルボン酸エチル0.3725gより、実施例16a)と同様にして表題の化合物6.869g(100%)を得る。

【0105】NMR(CDC1₃) δ: 1.40 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (9H, s), 3.87 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.42 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.79 (2H, d, J=6.2 Hz), 5.05-5.25 (1H, br), 7.0-7.2 (1H, br), 8.13 (1H, s)

【0106】c) 2-[(N-トリフルオロアセチルグリシル)アミノ]メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル

2-[(N-tert-ブトキシカルボニルグリシル)アミノ]メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル1.717gを実施例16b)と同様に処理し、表題の化合物1.782g(100%)を得る。

【0107】NMR(CDC1₃) δ: 1.40 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.15 (2H, J=4.9 Hz), 4.41 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.78 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.4-7.7 (2H, br), 8.14 (1H, s)

【0108】d) 5-(トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-3-カルボン酸エチル

2-[(N-トリフルオロアセチルグリシル)アミノ]メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル1.782gにオキシ塩化リン20mlを加え100℃で30分間、115℃で1時間加熱攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。残渣を塩化メチレン100mlに溶かし氷冷下、水100mlを加える。氷冷にて攪拌しながら炭酸水素ナトリウムを少しずつ加えpH8とし、さらに1時間攪拌する。有機層を分離し、水層は塩化メチレン30mlで抽出し有機層に合せる。無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する。(酢酸エチル、ヘキサン=2:1で溶出)表題の化合物1.382g(86%)が得られる。

【0109】NMR(CDC1₃) δ: 1.43 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.44 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.06 (2H, d, J=5.2 Hz), 7.13 (1H, s), 7.7-7.9 (1H, br), 7.84 (1H, s)

MS(EI, CHCl₃, 100℃): 321(M⁺)

50 【0110】実施例21

29

5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボン酸、5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボキシアミド、及び3, 5-(1-オキソ-2-アザプロパノ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-(トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-4-カルボン酸エチル0.643gのメタノール10ml溶液に濃アンモニア水20mlを加え室温下14時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、残渣に水10ml、テトラヒドロフラン20mlを加え溶かす。氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液2mlとジ-tert-ブチルジカルボナート0.655gを加え、室温で終夜攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、残渣を水20mlに溶かす。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7.5に調整後、塩化メチレン(30ml、3回)で抽出する。有機層を合せ減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで分離精製する。(酢酸エチル、メタノール=20:1で溶出)5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボキシアミド0.310g(50%)及び3, 5-(1-オキソ-2-アザプロパノ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.020g(5%)が得られる。水層は1N塩酸でpH3.5に調整後、濃縮乾固し、残渣に酢酸エチル50mlを加え粉砕しよく攪拌する。不溶物を濾去し、減圧下濃縮乾固し、5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボン酸0.180g(30%)が得られる。このカルボン酸全量と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.135gをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶かし、氷冷下ジシクロヘキシルカルボジイミド0.206gを加える。氷冷下終夜攪拌後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮乾固する。トリフルオロ酢酸5mlを加え室温で20分間攪拌後、減圧下濃縮乾固する。塩化メチレン100mlとトリエチルアミン2mlを加え室温で終夜攪拌する。反応液を濃縮乾固し、残渣を塩化メチレン500mlとメタノール10mlに溶かし、これに50%(w/w)炭酸カリウム水溶液10mlを加えよく攪拌する。有機層をデカントし無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮後、セファデックスLH20カラム(500ml、メタノール、クロロホルム=1:1で溶出)により精製する。3, 5-(1-オキソ-2-アザプロパノ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.079g(出発物質より22%)得られる。

【0111】5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボキシアミド; NMR(DMSO-d-6) δ : 1.37(9H, s), 4.43(2H, d, J=6.

30

0Hz), 6.7-6.9(1H, br), 7.02(1H, s), 7.71(1H, s), 7.65-7.9(1H, br), 8.15-8.4(1H, br)
【0112】3, 5-(1-オキソ-2-アザプロパノ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール; NMR(DMSO-d-6) δ : 4.85(2H, d, J=1.9Hz), 7.02(1H, s), 7.79(1H, s), 8.4-8.6(1H, br)

MS(EI, DMSO, 150°C): 179(M⁺)

10 【0113】5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボン酸; NMR(DMSO-d-6) δ : 1.36(9H, s), 4.58(2H, d, J=5.8Hz), 6.9-7.1(1H, br), 7.00(1H, s), 7.1-7.5(1H, br), 7.76(1H, s)

【0114】実施例22

5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

20 5-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例15参照)0.306gと炭酸カリウム0.276gにテトラヒドロフラン20mlと水10mlを加え溶解する。氷冷下ジ-tert-ブチルジカルボナート0.465gを加え、室温で終夜攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレン50mlと水20mlを加えよく攪拌する。有機層を分離し、水層から塩化メチレン30mlで抽出し有機層に合せる。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する。(酢酸エチルで溶出)表題の化合物0.380g(75%)が得られる。

【0115】NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 4.60(2H, d, J=6.4Hz), 5.1-5.3(1H, br), 6.79(1H, d, J=4.2Hz), 6.97(1H, s), 7.68(1H, d, J=4.2Hz)

【0116】実施例23

3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-カルボン酸エチル

40 2-アミノメチル-4-メチルチアゾール2.564g(20mmol)とトリエチルアミン2.226g(22mmol)のジクロロメタン50ml溶液に、氷冷下塩化シュウ酸エチル3.004gのジクロロメタン10ml溶液を滴下する。30分間攪拌後、水20mlを加え10分間攪拌する。有機層を分離し、水層はジクロロメタン(30ml、5回)で抽出する。有機層を合せ、少量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下濃縮乾固し、2-(エトキザリルアミノ)メチル-4-メチルチアゾールの固体を得る。これに氷冷下オキシ塩化リン20mlを加え、

10. 5時間加熱還流する。室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。残渣に水50mlジクロルメタン50mlを加え溶かし、氷冷下炭酸カリウム50gを少量ずつ加える。10分間攪拌後、不溶物を濾去し、有機層を分離する。水層はジクロルメタン(30ml, 2回)で抽出し、有機層に合せ無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル、ヘキサン=2:1で溶出)。表題の化合物1. 773g(42%)が淡黄色結晶として得られる。

【0117】NMR(CDC1₃) δ: 1. 45(3H, t, J=7. 1Hz), 2. 76(3H, d, J=1. 1Hz), 4. 42(2H, q, J=7. 1Hz), 6. 57(1H, q, J=1. 1Hz), 7. 25(1H, s)

【0118】実施例24

5-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-カルボン酸エチル1. 770g(実施例23参照)と水素化ホウ素ナトリウム1. 593gより、実施例9と同様にして表題の化合物1. 298gが得られる。

【0119】実施例25

5-(ホルミルアミノ)メチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールa) 5-(フタルイミド)メチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例24参照)1. 19g、フタルイミド2. 081g、トリフェニルホスフィン3. 71g及びジエチルアゾジカルボキシレート2. 463gより、実施例15a)と同様にして表題化合物1. 574g(75%)が無色結晶として得られる。

【0120】NMR(CDC1₃) δ: 2. 72(3H, d, J=1. 3Hz), 5. 28(2H, s), 6. 40(1H, q, J=1. 3Hz), 6. 95(1H, s), 7. 68-7. 76(2H, m), 7. 83-7. 90(2H, m)

【0121】b) 5-(ホルミルアミノ)メチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-(フタルイミド)メチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0. 885gより、実施例14b)、実施例15と同様にして表題化合物0. 453g(88%)が得られる。

【0122】NMR(CDC1₃) δ: 2. 58(3H, d, J=1. 3Hz), 4. 89(2H, d, J=5. 0Hz), 6. 38(1H, q, J=1. 3Hz), 6. 7-6. 95(1H, br), 6. 96(1H, s), 8. 26(1H, s)

【0123】実施例26

2-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-イル)

アクリル酸エチル

a) N-(チアゾール-2-イルメチル)フマルアミド酸エチルエステル

フマル酸モノメチルエステル1. 585gと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1. 486gの塩化メチレン100ml溶液に氷冷下、ジシクロヘキシルカルボジイミド2. 27gを加え1時間攪拌する。反応液に2-アミノメチルチアゾール1. 142gを加え、4℃で3日間攪拌する。不溶物を濾去後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlで洗浄する。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル、ヘキサン=2:1で溶出)。表題の化合物2. 108g(88%)が淡黄色結晶として得られる。

【0124】NMR(CDC1₃) δ: 1. 31(3H, t, J=7. 1Hz), 4. 25(2H, q, J=7. 1Hz), 4. 87(2H, d, J=5. 6Hz), 6. 7-7. 1(1H, br), 6. 88(1H, d, J=15. 4Hz), 6. 97(1H, d, J=15. 4Hz), 7. 32(1H, d, J=3. 3Hz), 7. 73(1H, d, J=3. 3Hz)

【0125】b) 2-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-イル)アクリル酸エチル

N-(チアゾール-2-イルメチル)フマルアミド酸エチルエステル2. 108gにオキシ塩化リン30mlを加え、110℃で5時間加熱攪拌する。室温まで放置後、減圧下濃縮する。残渣を塩化メチレン100mlに溶かし、氷冷下良く攪拌しながら飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mlを少しずつ加える。添加後、室温でさらに30分間攪拌する。有機層は分離し、水層から塩化メチレン(30ml, 3回)で抽出し有機層に合せる。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル、ヘキサン=2:1で溶出)。表題の化合物1. 727g(89%)が淡黄色結晶として得られる。

【0126】NMR(CDC1₃) δ: 1. 34(1H, t, J=7. 1Hz), 4. 28(2H, q, J=7. 1Hz), 6. 69(1H, d, J=15. 7Hz), 7. 02(1H, d, J=4. 2Hz), 7. 30(1H, s), 7. 65(1H, d, J=4. 2Hz), 7. 68(1H, d, J=15. 7Hz)

【0127】実施例27

2-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-イル)アクリルアミド

2-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-イル)アクリル酸エチル(実施例26参照)0. 445gのメタノール20ml溶液に氷冷下、アンモニアガスを通じ飽和させる。密栓して室温で7日間攪拌する。反応液を濃縮後、セファデックスLH20のカラム(500m

33

1)で精製する。(メタノール、クロロホルム=1:1で溶出)表題化合物0.320g(83%)が得られる。

【0128】NMR(DMSO-d₆) δ: 6.74(1H, d, J=15.4Hz), 7.05-7.15(1H, br), 7.25(1H, s), 7.42(1H, d, J=4.2Hz), 7.5-7.6(1H, br), 7.58(1H, d, J=15.4Hz), 8.29(1H, d, J=4.2Hz)

【0129】実施例28

5-シアノイミダゾ[5, 1-b]チアゾール
イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-カルボキシアミド0.237g(実施例19参照)の塩化メチレン20ml懸濁液に氷冷で、ジイソプロピルエチルアミン1.302g、オキシ塩化リン0.52mlを順次加える。室温で2時間攪拌後、氷30gを加えよく攪拌する。有機層を分離し、水層は塩化メチレン30mlで抽出し有機層に合せる。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mlで洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル、ヘキサン=2:1で溶出)。表題の化合物0.132g(62%)が淡黄色結晶として得られる。

【0130】NMR(CDCl₃) δ: 7.18(1H, d, J=4.1Hz), 7.30(1H, s), 7.70(1H, d, J=4.2Hz)。

MS(EI, MeOH, 100℃): 149(M⁺)。

【0131】実施例29

イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-カルボン酸ジフェニルメチルエステル
イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-カルボン酸エチル0.393gのメタノール20ml溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液2mlを加え、室温で6時間攪拌する。氷冷下、0.5N塩酸で弱酸性に調整(pH試験紙でチェックする。)後、酢酸エチル20ml、ジフェニルジアゾメタン0.427gを加え終夜攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレン30mlと水30mlを加えよく攪拌する。有機層を分離し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル、ヘキサン=1:1で溶出)。表題の化合物0.602g(90%)が淡黄色結晶として得られる。

【0132】NMR(CDCl₃) δ: 7.05(1H, d, J=4.2Hz), 7.15(1H, s), 7.28-7.52(11H, m), 8.26(1H, d, J=4.2Hz)。

【0133】実施例30

5-(アセチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール1

34

50mg(0.98mmol)の塩化メチレン1ml溶液に無水酢酸1mlとピリジン0.5mlを加え、室温にて終夜攪拌する。反応液を濃縮して得られる残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチルで溶出)。表題の化合物159mg(83%)が無色結晶として得られる。

【0134】NMR(CDCl₃) δ: 2.03(3H, s), 4.68(2H, d, J=6.1Hz), 6.79(1H, d, J=4.1Hz), 6.95(1H, s), 7.30(1H, br), 7.75(1H, d, J=4.1Hz)。

MS(EI, MeOH, 120℃): 195(M⁺)。

【0135】実施例31

5-ウレイドメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール
5-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール220mg(1.42mmol)と氷0.3mgに氷冷した水1mlと5N塩酸1mlを加えて80℃で5分攪拌する。これにシアン酸ナトリウム111mgを加えて同温度で2時間攪拌した。さらにシアン酸ナトリウム123mgを加えて1時間、シアン酸ナトリウム122mgを追加して2時間攪拌を続けた。室温まで冷却した後反応液に炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、塩化メチレンで洗浄した。水層にMeOHを加えてよく攪拌し、不溶物を濾去した。濾液は減圧下に濃縮後、0℃にて終夜放置して析出する結晶を濾取した。5-ウレイドメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール160mg(57%)が得られる。

【0136】NMR(DMSO-d₆) δ: 4.41(2H, d, J=6.0Hz), 5.6(2H, br), 6.55(1H, t, J=6.0Hz), 6.92(1H, s), 7.20(1H, d, J=4.2Hz), 7.84(1H, d, J=4.2Hz)。

MS(EI, MeOH, 190℃): 196(M⁺)。

【0137】実施例32

5-ジメトキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 5-ホルミルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール
5-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール480mg(3.12mmol)の塩化メチレン10ml溶液に二酸化マンガンを5gを加えて室温にて2時間激しく攪拌した。セライトを用いて反応液より二酸化マンガンを濾別し、濾液を減圧下に濃縮して表題化合物442mg(93%)を得た。

【0138】NMR(CDCl₃) δ: 7.18(1H, d, J=4.1Hz), 7.46(1H, s), 8.45(1H, d, J=4.1Hz), 9.76(1H, s)。

MS(EI, CHCl₃, 110℃): 152(M⁺)。

35

【0139】b) 5-ジメトキシメチルイミダゾ
[5, 1-b] チアゾール

上記a)の5-ホルミルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール650mg (4.23mmol)のメタノール10ml溶液にメチルオルトフォルメート30mlとパラトルエンスルホン酸一水和物486mgを加えて4時間加熱還流した。室温まで冷却後、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液2mlを加えて10分攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後塩化メチレンに溶解し、水と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(ヘキサン:酢酸エチル=1:9で溶出)。表題の化合物694mg (83%)が赤褐色油状物質として得られる。

【0140】NMR (CDCl₃) δ: 3.43 (6H, s), 5.56 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=4.2Hz), 7.05 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=4.2Hz)。

【0141】実施例33

5-(N-メチルホルミルアミノ)メチルイミダゾ
[5, 1-b] チアゾール

a) 2-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノメチルカルボニル)アミノメチルチアゾール
 N-tert-ブトキシカルボニルザルコシン3.78g (20mmol)の塩化メチレン60ml溶液に氷冷下ジシクロヘキシルカルボジイミド4.54g (22mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール3.24g (24mmol)を加え、氷冷下に1時間攪拌した。ここに2-アミノメチルチアゾール2.28g (20mmol)の塩化メチレン溶液5mlを加えて終夜攪拌した。不溶物を濾別した塩化メチレン層を10%炭酸カリウム水溶液で洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥した。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し(酢酸エチルで溶出)、2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノメチルカルボニルアミノメチルチアゾール6.33gが得られる。

【0142】NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 2.96 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.79 (2H, d, J=5.8Hz), 7.30 (1H, d, J=3.2Hz), 7.71 (1H, d, J=3.2Hz)。

【0143】上記2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノメチルカルボニルアミノメチルチアゾール5.80g (20mmol)にトリフルオロ酢酸15mlを加えて室温で30分攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下濃縮して得た残渣を塩化メチレン60mlに溶解し、氷冷下にトリフルオロ酢酸エチルエステル25gとトリエチルアミン2.78mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を5%炭酸水素ナ

36

リウム水溶液で4回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチルで溶出)。目的物を含む画分を濃縮乾固し、これをセファデックスLH20のカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:水=1:1)によりさらに精製して2-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノメチルカルボニル)アミノメチルチアゾール5.34g (95%)を得た。

【0144】NMR (CDCl₃) δ: 3.12 (1/4x3H, s), 3.28 (3/4x3H, s), 4.12 (3/4x2H, s), 4.16 (1/4x2H, s), 4.76 (3/4xH, d, J=5.6Hz), 4.78 (1/4x2H, d, J=5.6Hz), 6.98 (1/4x1H, br), 7.05 (3/4x1H, br), 7.30 (3/4x1H, d, J=3.3Hz), 7.32 (1/4x1H, d, J=3.3Hz), 7.71 (1H, s)。

MS (EI, CHCl₃, 120℃): 28 (M⁺)。

【0145】b) 5-(N-メチル-N-トリフルオ
ロアセチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チア
ゾール

上記a)の(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノメチルカルボニル)アミノメチルチアゾール3.02g (10.3mmol)にオキシ塩化リン40mlを加え、110℃で1.5時間続いて120℃で5時間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧下に濃縮する。残渣に少量の水と50%炭酸カリウム水溶液15mlを加えて攪拌した後、塩化メチレンにて3回抽出した。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(ヘキサン:酢酸エチル=1:9で溶出)。5-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール490mg (18%)が無色結晶として得られる。

【0146】NMR (CDCl₃) δ: 3.20 (3H, s), 4.89 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=4.3Hz), 7.04 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=4.3Hz)。

MS (EI, CHCl₃, 120℃): 263 (M⁺)。

【0147】c) 5-(N-メチルアミノ)メチルイ
ミダゾ [5, 1-b] チアゾール

上記b)の5-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール394mg (1.49mmol)のメタノール3ml溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液3mlを加えて、室温にて1時間攪拌した。減圧下にメタノールを留去後、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下濃縮して表題の化合物272mgを油状物質として得る。

37

【0148】NMR (CDCl₃) δ: 2.45 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=4.2Hz), 6.97 (1H, s), 7.69 (1H, s).

【0149】d) 5-(N-メチルホルミルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

上記c)の5-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール100mg (0.59mmol)の塩化メチレン3ml溶液に、ギ酸1mlと無水酢酸0.2mlをあらかじめ混合し50℃で10分間反応させた混合物を加えて室温にて1時間攪拌した。続いて3時間の還流を行った後、ギ酸5mlと無水酢酸2mlをあらかじめ混合し50℃で10分間反応させた混合物を加えてさらに2時間還流した。反応液を室温まで冷却後、トルエン3mlを加えて減圧下に濃縮乾固する。残渣に塩化メチレンと50%炭酸カリウム水溶液を加えて10分間攪拌後、有機層分離した。水層は塩化メチレンで3回抽出し、合わせた有機層を無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル:メタノール=9:1で溶出)。表題の化合物89mg (77%)が無色結晶として得られる。

【0150】NMR (CDCl₃) δ: 2.81 (1/9x3H, s), 2.96 (8/9x3H, s), 4.71 (1/9x2H, s), 4.79 (8/9x2H, s), 6.78 (8/9x1H, d, J=4.3Hz), 6.91 (1/9x1H, d, J=4.3Hz), 6.99 (8/9x1H, s), 7.07 (1/9x1H, s), 7.36 (1/9x1H, d, J=3.5Hz), 7.73 (8/9x1H, d, J=3.5Hz), 8.08 (8/9x1H, s), 8.37 (1/9x1H, s).

MS (EI, CHCl₃, 110℃): 195 (M⁺).

【0151】実施例34

5-(1-メチルウレイド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

前述の実施例33のc)で合成した5-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール137mg (0.82mmol)と氷0.3mgに氷冷した水1mlを加え、これに5N塩酸0.5mlを加えて80℃で5分攪拌する。これにシアン酸ナトリウム160mgを加えて同温度で2時間攪拌した。室温まで冷却した後反応液に炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、塩化メチレンで4回抽出した。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去して5-(1-メチルウレイド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール150mg (87%)を無色結晶として得た。

【0152】NMR (DMSO-d₆) δ: 2.74 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.04 (2H, br), 6.95 (1H, s), 7.21 (1H, 50

38

d, J=4.1Hz), 7.81 (1H, d, J=4.1Hz).

MS (EI, MeOH, 200℃): 210 (M⁺).

【0153】実施例35

5-メトキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール
a) 2-(メトキシアセチルアミノ)メチルチアゾール
アミノメチルチアゾール342mg (3.0mmol)とトリエチルアミン0.50ml (3.6mmol)の塩化メチレン5ml溶液に、氷冷下メトキシアセチルクロリド390mg (3.6mmol)の塩化メチレン2ml溶液を滴下する。同温度にて15分間攪拌後、水2mlを加えて5分間攪拌した。有機層を分離し、水層は塩化メチレンで2回抽出した。有機層を合わせて少量の50%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチルで溶出)。表題の化合物570mgが得られる。

【0154】NMR (CDCl₃) δ: 3.43 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.81 (2H, d, J=6.0Hz), 7.29 (1H, d, J=3.3Hz), 7.35 (1H, br), 7.72 (1H, d, J=3.3Hz).

【0155】b) 5-メトキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

上記a)で得た2-(メトキシアセチルアミノ)メチルチアゾール570mg (3.1mmol)にオキシ塩化リン5mlを加え4時間加熱還流する。室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。残渣に水2ml塩化メチレン5mlを加えて溶解し、これに炭酸カリウム2gを少量ずつ加える。5分間攪拌後、有機層を分離する。水層は塩化メチレンで2回抽出し、合わせた有機層を無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチルで溶出)。目的物を含む画分を濃縮乾固し、これをセファデックスLH20のカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=1:1)によりさらに精製して表題の化合物110mg (21%)が得られる。

【0156】NMR (CDCl₃) δ: 3.35 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=4.2Hz), 7.02 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=4.2Hz).

MS (EI, CHCl₃, 120℃): 168 (M⁺).

【0157】実施例36

5-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-イル酢酸メチル1.10g (5.62mmol)のEtOH15ml溶液に、氷冷下、リチウムボロヒドリド61mg (2.8mmol)を加え室温にて30分間攪拌した。ここにリチウムボロヒドリド130mg (5.6mmol)を

加え室温にて3時間攪拌後、冷蔵庫に終夜放置した。反応液にメタノール20mlと濃塩酸2mlを氷冷下に加えて攪拌後、減圧下に濃縮した。ここにメタノール30mlを加えて減圧下濃縮乾固した。得られた固形物を酢酸エチルに溶解し、減圧下に約半分まで濃縮して析出する結晶640mgを濾取した。

【0158】NMR (CDCl₃) δ: 3.07 (2H, t, J=5.4Hz), 3.60 (1H, br), 4.08 (2H, t, J=5.4Hz), 6.80 (1H, d, J=4.3Hz), 6.97 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=4.3Hz).

MS (EI, MeOH, 100°C): 168 (M⁺).

【0159】実施例37

5-(2-ホルミルアミノエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 5-(2-フタルイミドエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

上記の実施例36により得られた5-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール550mg (3.27mmol)の無水テトラヒドロフラン15ml溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン1.03g (3.93mmol)とフタルイミド578mg (3.93mmol)を加え5分間攪拌後、ジエチルアゾジカルボキシレート0.59ml (3.93mmol)の無水テトラヒドロフラン5ml溶液を加え冷蔵庫に終夜放置した。析出する結晶を濾取し、少量の酢酸エチルで洗浄後減圧下乾燥し、5-(2-フタルイミドエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール710mg (73%)が無色結晶として得られる。

【0160】NMR (CDCl₃) δ: 5.14 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=4.3Hz), 7.04 (1H, s), 7.70-7.73 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=4.3Hz), 7.84-7.87 (2H, m).

【0161】b) 5-(2-ホルミルアミノエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

上記a)で得られた5-(2-フタルイミドエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール710mg (2.39mmol)のメタノール10ml溶液に無水ヒドラジン0.11ml (3.58mmol)を加え1時間加熱還流する。反応液を氷冷し、生じた結晶を濾去し、濾液を減圧下濃縮して未精製の5-(2-アミノエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾールを得る。この5-(2-アミノエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾールをギ酸エチル20mlに溶解し、室温で1時間、50°Cで1時間攪拌した。反応液に氷冷下トリエチルアミン0.78mlを加え50°Cで3時間攪拌後、さらにトリエチルアミン0.36mlを加え70°Cで4時間攪拌した。反応液は減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(メタノール:クロロホルム=

1:9で溶出)。5-(2-ホルミルアミノエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール423mg (90%)が得られる。

【0162】NMR (CDCl₃) δ: 3.10 (2H, t, J=6.4Hz), 3.80 (2H, dt, J=6.2, 6.0Hz), 6.75 (1H, br), 6.84 (1H, d, J=4.2Hz), 6.99 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=4.2Hz), 8.17 (1H, s).

MS (EI, MeOH, 100195 (M⁺).

【0163】実施例38

7-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 7-エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(N-ホルミルアミノ)-2-(2-チアゾリル)酢酸エチルエステル(M. Hatanaka and T. Ishimaru, Bull. Chem. Soc. Jpn., Vol. 46, 1973年、3600~3601ページに記載の方法により合成した2-アミノ-2-(2-チアゾリル)酢酸エチルエステルを常法によりホルミル化して得られる)270mg (1.26mmol)のオキシ塩化リン溶液25mlを100°C(油浴温度)で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後オキシ塩化リンを減圧下濃縮留去し、得られた残渣に少量の水と50%炭酸カリウム水溶液15mlを加えて攪拌した後、塩化メチレンにて3回抽出した。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(ヘキサン:酢酸エチル=1:4で溶出)。7-エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール140mg (57%)が得られる。

【0164】NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (3H, t, J=7.0Hz), 4.42 (2H, q, J=7.0Hz), 7.05 (1H, d, J=4.1Hz), 7.53 (1H, d, J=4.1Hz), 8.01 (1H, s).

MS (EI, CHCl₃, 170°C): 196 (M⁺).

【0165】b) 7-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

上記a)で得られた7-エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール95mg (0.49mmol)のテトラヒドロフラン(THF)10ml溶液に水素化ホウ素リチウム300mgを加えて80°C(油浴温度)で1時間攪拌した。反応液を冷却後、氷冷下にメタノール15mlを少量ずつ加え30分間室温にて攪拌した。この溶液に氷冷下濃塩酸を少量ずつ加え、1時間室温にて攪拌した。減圧下濃縮して得られた残渣を50%炭酸カリウム水溶液を加えて溶解し、塩化メチレンで4

41

回抽出した。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する（メタノール：酢酸エチル＝3：17で溶出）。7-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 30 mg (40%) を得る。

【0166】 NMR (CDCl₃) δ: 4.75 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.94 (1H, s). MS (EI, CHCl₃, 150°C): 154 (M⁺).

【0167】 実施例 39

3- (カルバモイルオキシメチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3- (ヒドロキシメチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例 55 参照) 0.5 g (3.24 mmol) のピリジン 5 ml 溶液に、氷冷下クロロ炭酸フェニル 0.54 ml (4.22 mmol) を加え、同温で 40 分間攪拌後、室温で 2.5 時間攪拌した。この溶液に氷冷下で、アンモニアで飽和させたメタノール溶液 20 ml を加え、同温で 30 分間攪拌後、室温で 41 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣をセファデックス LH 20 のカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝1：1）を用い精製し、表題の化合物 0.4 g (62.6%) が淡黄色結晶として得られる。

【0168】 NMR (DMSO-d₆) δ: 5.18 (2H, s), 6.55-6.95 (2H, br), 7.08 (1H, s), 7.28 (1H, s), 8.17 (1H, s)

MS (EI, DMSO, 110°C): 197 (M⁺)

【0169】 実施例 40

5- (メチルチオ) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2- (アミノメチル) チアゾール 0.5 g (4.38 mmol) とトリエチルアミン 1.22 ml (8.76 mmol) をクロロホルム 13 ml に溶かし、氷冷下でチオホスゲン 0.35 ml (4.60 mmol) のクロロホルム 10 ml 溶液を滴下する。同温で 1.5 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：クロロホルム＝3：1）を用い精製し、5, 6-ジヒドロ-5- (チオキソ) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.37 g (53.8%) が赤色結晶として得られる。これを N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 4 ml に溶かし、この溶液に氷冷下でヨウ化メチル 0.081 ml を加え、同温で 1.5 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：クロロホルム＝1：1）を用い精製し、表題の化合物 0.616 g (27.5%) が赤色油状物として得られる。

【0170】 NMR (CDCl₃) δ: 2.52 (3

42

H, s), 6.86 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.15 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=4.2 Hz)

【0171】 実施例 41

3- (ホルミルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 3- (フタリミド) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1 g (6.48 mmol)、フタリミド 1.91 g (13 mmol) とトリフェニルホスフィン 3.39 g (13 mmol) の無水テトラヒドロフラン 30 ml の溶液に、室温でジエチルアゾカルボキシレート 2.26 g (13 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、トルエン：酢酸エチル＝5：1 のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題の化合物 1.41 g (77%) を得る。

【0172】 NMR (CDCl₃): δ 1.65 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.7~7.9 (4H, m), 8.12 (1H, s)

【0173】 b) 3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3- (フタリミド) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.72 g をエタノール 15 ml に溶解し、無水ヒドラジン 0.1 ml を加え 1 時間加熱還流する。反応液を冷却後、生じた結晶を濾去する。濾液を減圧濃縮後、水を加えエーテルで 2 回洗浄後減圧濃縮して表題の化合物 0.338 g (87%) を得る。

【0174】 NMR (CDCl₃): δ 4.47 (2H, S), 6.75 (1H, S), 7.11 (1H, S), 8.27 (1H, s)

【0175】 c) 3- (ホルミルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.33 g をジクロロメタン 10 ml に溶解し攪拌しながら、ギ酸 0.5 ml と無水酢酸 0.5 ml をあらかじめ混合し 50°C で 10 分間反応させた溶液を加えさらに室温で 1 時間攪拌する。反応液に飽和重曹水 20 ml を加え有機層を分離し、水層よりジクロロメタン (10 ml, 2 回) でさらに抽出し有機層に合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮乾固して表題の化合物 0.338 g (87%) を得る。

【0176】 NMR (CDCl₃): δ 1.75 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.10 (1H, s), 8.15 (1H, s)

【0177】 実施例 42

3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

0.33gをジクロルメタン10mlに溶解し、トリエチルアミン1mlとジ-tert-ブチルジカーボネート200mgを加え濃アンモニア水5mlを加え、さらに室温で30分間攪拌し有機層を分離し、水層よりジクロルメタン(10ml, 2回)でさらに抽出し有機層に合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮乾固して表題の化合物0.49g(91%)を得る。

【0178】NMR(CDC1₃): δ 1.46 (9H, s), 1.88 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.11 (1H, s), 8.17 (1H, s)

【0179】実施例43

イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルバルデヒド

3-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例55参照)0.211gをジクロルメタン20mlに懸濁させ、二酸化マンガン1.1gを加え室温で16時間攪拌する。反応液を濾過後、減圧濃縮乾固して表題の化合物0.146g(71%)を得る。

【0180】NMR(CDC1₃): δ 7.11 (1H, s), 7.42 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.66 (1H, s)

【0181】実施例44

イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルバルデヒドオキシム

イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルバルデヒド(実施例43参照)0.12gをエタノール3mlに溶解し、トリエチルアミン1mlと塩酸ヒドロキシルアミン0.06gを加え60℃で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、クロロホルム:メタノール=20:1のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題の化合物0.72g(56%)を得る。

【0182】NMR(CDC1₃): δ 7.11 (1H, s), 7.42 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.66 (1H, s)

【0183】実施例45

3-アセトキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例55参照)0.15gをジクロルメタン4mlに溶解し攪拌し無水酢酸0.1mlを加え室温で3時間攪拌する。反応液に飽和重曹水5mlを加え有機層を分離し、水層よりジクロルメタン(5ml, 2回)でさらに抽出し有機層に合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮乾固して表題の化合物0.181g(95%)を得る。

【0184】NMR(CDC1₃): δ 2.13 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.13 (1H, s), 8.03 (1H, s)

【0185】実施例46

3-フルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル0.52gのエタノール10mlの溶液に水素化ホウ素リチウム200mgを加え室温で30分攪拌する。反応液にアセトン2mlを加え、さらに30分攪拌後減圧濃縮する。残渣にジクロルメタン15mlと飽和食塩水15mlを加え10分間攪拌後、有機層を分離し、水層よりジクロルメタン(5ml, 2回)でさらに抽出し有機層に合わせ無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮乾固して表題の化合物0.357g(81%)を得る。

【0186】NMR(CDC1₃): δ 1.46 (9H, s), 4.57 (1H, s), 4.59 (1H, s), 4.71 (2H, s), 5.50 (1H, s), 7.12 (1H, s)

【0187】b) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-フルオロメチルチアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール1.0gのジクロルメタン20mlの溶液にジエチルアミノスルファートリフルオリド0.6mlを氷冷下に加え室温で30分攪拌する。反応液に飽和重曹水20mlを加え10分間攪拌後、有機層を分離し、水層よりジクロルメタン(10ml, 2回)でさらに抽出し有機層に合わせる。無水硫酸マグネシウムで脱水、減圧濃縮後、クロロホルム:メタノール=50:1のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題の化合物0.535g(47%)を得る。

【0188】NMR(CDC1₃): δ 1.47 (9H, s), 4.60 (1H, s), 4.62 (1H, s), 5.43 (2H, d, J=4.7Hz), 7.32 (1H, s)

【0189】c) 3-フルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-フルオロメチルチアゾール0.66gにトリフルオロ酢酸2mlを加え、室温下30分攪拌する。反応液を減圧濃縮後、飽和重曹水を加えpHを約8とする。ジクロルメタン20mlを加え攪拌しながら、ギ酸0.33mlと無水酢酸0.33mlをあらかじめ混合し50℃で10分間反応させた溶液を加えさらに室温で1時間攪拌する。有機層を分離し、水層よりジクロルメタン(10ml, 2回)でさらに抽出し有機層に合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮乾固して未精製の3-フルオロメチル-2-(ホルミルアミノ)メチルチアゾール0.27gを得る。これをジクロルメタン6mlに溶解し、-20℃でオキシ塩化リン4.2mlを加え、室温で30分攪拌する。反応液を減圧濃縮後、オキシ塩化リン4.2mlを加え100℃で30分攪拌す

る。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮乾固し残渣を水10mlに溶解し、ジクロルメタン5mlで洗浄する。これに飽和重曹水を加えpHを約8としジクロルメタン(10ml, 2回)でさらに抽出し有機層を合わせる。無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮乾固し表題の化合物0.241g(58%)を得る。

【0190】NMR(CDCl₃): δ 5.46(2H, d, J=48Hz), 6.92(1H, d, J=6Hz), 7.15(1H, s), 8.07(1H, s)

【0191】実施例47

3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール-4-カルバルデヒド

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール0.651gより実施例43と同様に処理して表題の化合物0.505g(78%)を得る。

【0192】NMR(CDCl₃): δ 1.46(9H, s), 4.57(1H, s), 4.59(1H, s), 8.70(1H, s)

【0193】b) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-ジフルオロメチルチアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール-4-カルバルデヒド0.533gより実施例46(b)と同様に処理して表題の化合物0.535g(47%)を得る。

【0194】NMR(CDCl₃): δ 1.47(9H, s), 4.62(2H, d, J=6Hz), 6.72(2H, t, J=56Hz), 7.57(1H, s)

【0195】c) 3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-(ジフルオロメチル)チアゾール1.6gより実施例46(c)と同様に処理して表題の化合物0.873g(83%)を得る。

【0196】NMR(CDCl₃): δ 6.75(1H, t, J=53Hz), 7.16(1H, s), 7.17(1H, s), 8.11(1H, s)

【0197】実施例48

3-メトキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-メトキシメチルチアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール0.412gをアセトニトリル8mlに溶解し、酸化銀0.98gとヨウ化メチル0.5mlを加え、室温で6時間攪拌する。反応液を濾過後減圧濃縮乾固して表題の化合物0.385g(89%)を得る。

【0198】NMR(CDCl₃): δ 3.35(3

H, s), 4.56(2H, s), 4.72(2H, s), 7.15(1H, s)

【0199】b) 3-メトキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-メトキシメチルチアゾール0.385gより実施例46(c)と同様に処理して表題の化合物0.211g(81%)を得る。

【0200】NMR(CDCl₃): δ 3.39(3H, s), 4.57(2H, s), 6.73(1H, s), 7.11(1H, s), 8.06(1H, s)

【0201】実施例49

3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-カルボキシアミド

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル

(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトチオアミド5.02gのエタノール75ml溶液に2-クロロアセト酢酸エチル3.92mlと炭酸カルシウム2.75gを加え50℃で6時間攪拌する。反応液を濾過後、濾液を減圧濃縮しトルエン:酢酸エチル=5:1のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題の化合物5.65g(71%)を得る。

【0202】NMR(CDCl₃): δ 1.36(3H, t, J=7Hz), 1.47(9H, s), 2.80(3H, s), 4.32(1H, s), 4.55(2H, d, J=7Hz), 7.27(1H, s)

【0203】b) 3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-カルボン酸エチル

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル5.6gより実施例10(c)と同様に処理して表題の化合物2.85g(73%)を得る。

【0204】NMR(CDCl₃): δ 1.39(3H, t, J=7Hz), 2.79(3H, s), 4.57(2H, d, J=7Hz), 7.10(1H, s), 8.01(1H, s)

【0205】c) 3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-カルボキシアミド

3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-カルボン酸エチル0.5gをアンモニア飽和メタノール溶液30mlに溶解し、室温で40時間反応する。反応液を減圧濃縮後水100mlを加え、析出した沈殿を濾取、減圧乾燥して表題の化合物0.342g(79%)を得る。

【0206】NMR(DMSO-d₆): δ 2.82(3H, s), 7.12(1H, s), 8.13(1H, s), 8.21(1H, br), 8.53(1H, br)

【0207】実施例50

3- (エトキシカルボニルメチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

(a) 2- (tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -4- (エトキシカルボニルメチル) チアゾール

(tert-ブトキシカルボニルアミノ) アセトチオアミド2gをN, N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、4-クロロアセト酢酸エチルエステル1.903g、炭酸カルシウム526mg、および臭化ナトリウム1.190gを加え、室温にて3時間、40℃にて1時間攪拌する。不溶物を濾過した後、濾液を酢酸エチル300mlと20%食塩水200mlの混液に投入し、攪拌後分液する。有機層を20%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル150g、トルエン:酢酸エチル=3:1で溶出) で精製し、表題の化合物を3.053g (97%) 得る。

[0208] NMR (CDCl₃) δ: 1.27 (3H, t, J=7Hz), 1.47 (9H, s), 3.79 (2H, s), 4.19 (1H, q, J=7Hz), 4.58 (1H, s), 4.60 (1H, s), 5.53 (1H, br-s), 7.12 (1H, s)

MS (EI, CHCl₃, 110℃): 300 (M⁺)

[0209] (b) 3- (エトキシカルボニルメチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2- (tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -4- (エトキシカルボニルメチル) チアゾール1.00gを用いて、実施例10 (b) と同様の反応、精製を行ない表題の化合物を574mg (81%) 得る。

[0210] NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (1H, t, J=7Hz), 3.78 (2H, s), 4.22 (2H, q, J=7Hz), 6.74 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.96 (1H, s)

MS (EI, CHCl₃, 110℃): 210 (M⁺)

[0211] 実施例51

3- (カルバモイルメチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3- (エトキシカルボニルメチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例50参照) 574mgを用いて実施例11と同様の反応、精製を行ない、表題の化合物を352mg (71%) 得る。

[0212] NMR (DMSO-d₆) δ: 3.69 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.19 (1H, br-s), 7.70 (1H, br-s), 8.08 (1H, s)

MS (EI, DMSO, 310℃): 181 (M⁺)

[0213] 実施例52

3- (2-ヒドロキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3- (エトキシカルボニルメチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例50参照) 900mgをメタノ

ール20mlに溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム810mgを加え、室温にて2.5時間攪拌する。濃塩酸2mlを加え、室温で15分攪拌した後、減圧下に溶媒を留去する。残渣に水20mlを加え、炭酸水素ナトリウムでpHを7.5に調製した後、減圧下で水を留去する。残渣にジクロロメタン50mlを加え、次いで、無水硫酸マグネシウムを加える。不溶物を濾過後、減圧下に溶媒を留去し、残った固体を酢酸エチル10mlとエーテル50mlの混液で洗浄して、表題の化合物を476mg (66%) 得る。

[0214] NMR (CDCl₃) δ: 1.95 (1H, br-s), 3.01 (3H, t, J=6Hz), 4.02 (1H, t, J=6Hz), 6.57 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.90 (1H, s)

MS (EI, CHCl₃, 100℃): 168 (M⁺)

[0215] 実施例53

5-アセトキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例9参照) 0.231g (1.50mmol) のジクロロメタン8ml溶液に、氷冷下無水酢酸0.156ml (1.65mmol) を加え、室温で20時間攪拌する。反応液に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮乾固し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する (クロロホルム:メタノール=30:1で溶出)。表題の化合物0.237g (81%) が得られる。

[0216] NMR (CDCl₃) δ: 2.09 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=4.2Hz), 7.10 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=4.2Hz)

[0217] 実施例54

5- (ホルミルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボキシアミド

5- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボキシアミド (実施例21参照) 0.296mgにトリフルオロ酢酸8mlを加え室温で30分間攪拌する。減圧下濃縮乾固し、残渣に塩化メチレン50mlとテトラヒドロフラン50mlおよびトリエチルアミン1mlを加えよく攪拌する。これに、あらかじめ50℃10分間加熱し室温にしたギ酸2mlと無水酢酸1mlの混合液を加え14時間攪拌する。生じた結晶を濾取し減圧下乾燥すると、表題化合物0.214gが得られる。

[0218] NMR (DMSO-d₆) δ: 4.63 (0.85H, d, J=5.5Hz), 4.68 (0.15H, d, J=6.3Hz), 7.06 (0.85H, s), 7.07 (0.15H, s), 7.6-7.9 (1H, br), 7.74 (0.85H, s), 7.

7.5 (0.15H, s), 8.00 (0.15H, s), 8.03 (0.85H, s), 8.1-8.4 (2H, br)

【0219】実施例55

3-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボン酸エチル (実施例10参照) 0.80gのメタノール16ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム400mgを加え室温で30分間攪拌する。反応液にアセトン3mlを滴下し30分間攪拌後、減圧下濃縮乾固する。残渣に塩化メチレン20mlと飽和食塩水20mlを加え10分間攪拌後、有機層を分離し水層は塩化メチレン (20ml、2回) で抽出し有機層に合せる。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固する。表題の化合物0.615gが淡褐色結晶として得られる。

【0220】NMR (CDCl₃) δ: 4.97 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.04 (1H, s), 8.06 (1H, s)

【0221】実施例56

3-シアノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボキシアミド0.334g (実施例11参照) より実施例28と同様に処理し、表題の化合物0.149g (50%) を得る。

【0222】NMR (CDCl₃) δ: 7.26 (1H, s), 7.70 (1H, s), 8.18 (1H, s)

【0223】実施例57

7-(ホルミルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 7-(フタルイミド) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

7-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例38参照) 0.344g (2.23mmol)、フタルイミド0.660g (4.46mmol) とトリフェニルホスフィン0.900g (4.46mmol) の無水テトラヒドロフラン20ml溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でジエチルアゾジカルボキシレート0.700ml (4.46mmol) を加える。室温で30分間攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する (クロロホルム: 酢酸エチル=1:1~酢酸エチルのみで溶出)。7-(フタルイミド) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール0.379g (60%) が得られる。

【0224】NMR (CDCl₃) δ: 4.98 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=4.3Hz), 7.34 (1H, d, J=4.3Hz), 7.64-7.84 (4H, m), 7.91 (1H, s)

【0225】b) 7-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

7-(フタルイミド) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール0.379g (1.34mmol) をエタノール15mlに懸濁し、無水ヒドラジン0.063ml (2.0mmol) を加え、1時間加熱還流する。反応液を氷冷し、生じた結晶を濾去する。濾液を減圧下濃縮し、少量のジクロルメタンを加え、不溶部を濾去する。濾液を減圧下濃縮し、未精製の7-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールを得る。

【0226】c) 7-(ホルミルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

上記b) で得られる未精製の7-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール全量のジクロルメタン5ml溶液を氷冷し、蟻酸0.5mlと無水酢酸0.5mlをあらかじめ混合し50℃で10分間反応させた混合物を加え、氷冷下30分間攪拌する。反応液に水10mlとジクロルメタン20ml、50%炭酸カリウム水溶液5mlを加え、有機層を分離し、水層よりさらにジクロルメタン20mlで3回抽出する。有機層を乾燥し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する (クロロホルム: メタノール=15:1で溶出)。表題の化合物0.088g (36%) が得られる。

【0227】NMR (CDCl₃) δ: 4.53 (2H, d, J=5.8Hz), 6.84 (1H, d, J=4.2Hz), 6.86 (1H, br), 7.38 (1H, d, J=4.2Hz), 7.93 (1H, s), 8.26 (1H, s)

【0228】実施例58

5-(S)-1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-D-セリン) アミノ] メチルチアゾール

N-tert-ブトキシカルボニル-D-セリン2.052gと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.27gに塩化メチレン50mlを加え、これに氷冷下攪拌しながらジクロロヘキシルカルボジイミド1.49gを加える。氷冷下1時間攪拌後、アミノメチルチアゾール1.142gの塩化メチレン3ml溶液を加え、さらに14時間攪拌する。生じた結晶を濾去し、濾液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製 (酢酸エチルで溶出) し2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-D-セリン) アミノ] メチルチアゾール2.309g (77%) を得る。

【0229】NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 3.61~3.67 (1H, m), 3.98~4.18 (2H, m), 4.18~4.30 (1H, br), 4.78 (1H, dd, J=16.8Hz),

6. 4 Hz), 4. 83 (1H, dd, J=16. 8 Hz, 6. 4 Hz), 5. 56~5. 70 (1H, br), 7. 29 (1H, d, J=3. 3 Hz), 7. 30~7. 44 (1H, br), 7. 68 (1H, d, J=3. 3 Hz)

【0230】b) 2- [(N-トリフルオロアセチル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール

2- [(N-tert-ブトキシカルボニル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール 2. 00 g にトリフルオロ酢酸 20 ml を加え 30 分間攪拌後、反応液を減圧下濃縮乾固する。得られた (D-セリル) アミノメチルチアゾールのトリフルオロ酢酸塩に塩化メチレン 50 ml を加え、これに攪拌しながらトリエチルアミン 3. 36 g、トリフルオロ酢酸エチル 4. 72 g を加える。室温下 3 時間攪拌後、減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製 (酢酸エチルで溶出) し 2- [(N-トリフルオロアセチル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール 1. 965 g (quant.) を得る。

【0231】NMR (CDCl₃) δ: 1. 5~1. 7 (1h, br), 3. 69 (1H, dd, J=11. 5 Hz, 6. 9 Hz), 4. 17 (1H, dd, J=11. 5 Hz, 3. 4 Hz), 4. 57 (1H, td, J=6. 9 Hz, 3. 4 Hz), 4. 76 (1H, dd, J=16. 8 Hz, 5. 6 Hz), 4. 96 (1H, dd, J=16. 8 Hz, 6. 9 Hz), 7. 00~7. 07 (1H, br), 7. 31 (1h, d, J=3. 3 Hz), 7. 68 (1H, J=3. 3 Hz), 7. 60~7. 68 (1H, br)

【0232】c) 2- [(O-アセチル-N-トリフルオロアセチル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール 2- [(N-トリフルオロアセチル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール 1. 965 g のピリジン 20 ml 溶液に無水酢酸 2 ml を加え室温下 14 時間攪拌する。減圧下濃縮乾固後、塩化メチレン 50 ml に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml で洗浄する。水層を塩化メチレン 30 ml で再抽出し有機層にあわせ無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮乾固し、2- [(O-アセチル-N-トリフルオロアセチル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール 2. 07 g (92%) が得られる。

【0233】NMR (CDCl₃) δ: 2. 05 (3H, s), 4. 36~4. 41 (1H, m), 4. 77~4. 85 (2H, m), 7. 33 (1H, d, J=3. 3 Hz), 7. 42~7. 52 (1H, br), 7. 6~7. 7 (1H, br), 7. 72 (1H, d, J=3. 3 Hz)

MS (EI, CHCl₃, 160°C): 339 (M⁺)

【0234】d) 5- [(S)-2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ

[5, 1-b] チアゾール

2- [(O-アセチル-N-トリフルオロアセチル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール 0. 506 g にオキシ塩化リン 10 ml を加え、5 時間加熱還流する。室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。これに塩化メチレン 50 ml を加えよく攪拌後、氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml を加えさらに 30 分間攪拌する。不溶物を濾去後、有機層を分離し、水層は塩化メチレン 30 ml で再抽出し有機層にあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製 (酢酸エチル: ヘキサン = 2: 1 で溶出) し 5- [(S)-2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0. 319 g (67%) を得る。

【0235】NMR (CDCl₃) δ: 2. 08 (3H, s), 4. 53 (1H, dd, J=11. 6 Hz, 5. 3 Hz), 4. 57 (1H, dd, J=11. 6 Hz, 7. 8 Hz), 5. 67 (1H, td, J=7. 8 Hz, 5. 3 Hz), 6. 92 (1H, d, J=4. 3 Hz), 7. 05 (1H, s), 7. 56 (1H, d, J=4. 3 Hz), 7. 64~7. 74 (1H, br)

【0236】e) 5- ((S)-1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5- [(S)-2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0. 310 g のメタノール 10 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0. 160 g の水溶液 5 ml を加え室温下 14 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、5- [(S)-1-アミノ-2-ヒドロキシエチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾールを含む固体を得る。これに塩化メチレン 50 ml を加えよく攪拌する。この懸濁液に、氷冷下あらかじめ無水酢酸 0. 5 g とギ酸 2. 0 g を混合し 10 分間 50°C に加熱後室温にしたものを加える。室温で 30 分間攪拌後、氷冷にし、水 4 ml と炭酸カリウム 4 g を加え室温下 30 分間攪拌する。これにメタノール 4 ml を加えさらに 1 時間攪拌する。有機層をデカントにより分離し、結晶を含む水層は塩化メチレン 30 ml、3 回で洗い有機層に合わせる。無水炭酸カリウムで乾燥後濃縮乾固し、5- ((S)-1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0. 200 g (quant.) を得る。

【0237】NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 88 (2H, t, J=5. 8 Hz), 5. 01 (1H, t, J=5. 8 Hz), 5. 27 (1H, dt, J=8. 4 Hz, 5. 8 Hz), 6. 97 (1H, s), 7. 22 (1H, d, J=4. 2 Hz), 7. 80 (1H, d, J=4. 2 Hz), 8. 08 (1H, s), 8. 61 (1H, d, J=8. 4 Hz)

53

MS (EI, DMSO, 200℃): 211 (M⁺)

【0238】実施例59

5-[(R)-1-ウレイドエチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-[(R)-1-(ホルミルアミノ)エチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例18参照) 0.234gに2N水酸化ナトリウム水溶液3mlを加え、室温で16時間攪拌する。反応液を5N塩酸でpH5に調整後、70℃に加熱しシアン酸ナトリウム0.160gを加え、70℃で1時間、室温で更に16時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、残渣に塩化メチレン50ml、メタノール50mlを加えよく攪拌後、不溶物を濾去する。濾液を減圧下濃縮し、残渣をセファデックスLH20で精製(溶出液; クロロホルム: メタノール=1:1)すると表題化合物0.221g(87%)が得られる。

【0239】NMR (DMSO-d₆) δ: 1.45 (3H, d, J=6.9Hz), 5.13 (1H, d q, J=8.7Hz, 6.9Hz), 5.52 (2H, br), 6.45 (1H, d, J=8.7Hz), 6.92 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=4.2Hz), 7.80 (1H, d, J=4.2Hz)

【0240】実施例60

5-[(R)-1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール

N-tert-ブトキシカルボニル-L-セリン2.052g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.27g、ジシクロヘキシルカルボジイミド1.49g及びアミノメチルチアゾール1.142gより実施例58a)と同様にして2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール2.399g(80%)を得る。

【0241】NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 3.61~3.67 (1H, m), 4.05~4.30 (3H, m), 4.78 (1H, dd, J=16.8Hz, 6.4Hz), 4.83 (1H, dd, J=16.8Hz, 6.4Hz), 5.54~5.69 (1H, br), 7.29 (1H, d, J=3.3Hz), 7.29~7.42 (1H, br), 7.67 (1H, d, J=3.3Hz)

b) 2-[(N-トリフルオロアセチル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール

2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール1.540g、トリフルオロ酢酸15mlを加え30分間攪拌後、反応液を減圧下濃縮乾固する。得られた(L-セリル)アミノメチルチアゾールのトリフルオロ酢酸塩に塩化メチレン50mlを加え、これに攪拌しながらトリエチルアミン2.7

54

3g、トリフルオロ酢酸エチル3.84gを加える。室温下3時間攪拌後、減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチルで溶出)し2-[(N-トリフルオロアセチル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール1.519g(quant.)を得る。

【0243】NMR (CDCl₃) δ: 1.5~1.75 (1H, br), 3.69 (1H, dd, J=11.5Hz, 6.7Hz), 4.18 (1H, dd, J=11.5Hz, 3.5Hz), 4.58 (1H, td, J=11.5Hz, 3.5Hz), 4.75 (1H, dd, J=16.7Hz, 5.5Hz), 4.96 (1H, dd, J=16.7Hz, 6.9Hz), 7.01~7.07 (1H, br), 7.31 (1H, d, J=3.3Hz), 7.60~7.70 (1H, br), 7.68 (1H, d, J=3.3Hz)

c) 2-[(O-アセチル-N-トリフルオロアセチル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール

2-[(N-トリフルオロアセチル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール1.518gのピリジン18ml溶液に無水酢酸1.8mlを加え室温下14時間攪拌する。減圧下濃縮乾固後、塩化メチレン40mlに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液25mlで洗浄する。水層を塩化メチレン30mlで再抽出し有機層にあわせ無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮乾固し、2-[(O-アセチル-N-トリフルオロアセチル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール1.733g(quant.)が得られる。

【0245】NMR (CDCl₃) δ: 2.06 (3H, s), 4.36~4.40 (2H, m), 4.75~4.85 (3H, m), 7.17~7.26 (1H, br), 7.34 (1H, d, J=3.3Hz), 7.73 (1H, d, J=3.3Hz)

d) 5-[(R)-2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ)エチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-[(O-アセチル-N-トリフルオロアセチル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール1.733gにオキシ塩化リン20mlを加え、5時間加熱還流する。室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。これに塩化メチレン100mlを加えよく攪拌後、氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液60mlを加えさらに30分間攪拌する。不溶物を濾去後、有機層を分離し、水層は塩化メチレン50mlで再抽出し有機層にあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチル: ヘキサン=2:1で溶出)し5-[(R)-2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ)エチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール1.064g(65%)を得る。

55

【0247】NMR (CDCl₃) δ: 2.08 (3H, s), 4.53 (1H, dd, J=11.6Hz, 5.3Hz), 4.57 (1H, dd, J=11.6Hz, 7.8Hz), 5.67 (1H, td, J=7.8Hz, 5.3Hz), 6.92 (1H, d, J=4.3Hz), 7.05 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=4.3Hz), 7.68~7.78 (1H, br)

【0248】e) 5-(R)-1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-[(R)-2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール0.747gのメタノール10ml溶液に水酸化ナトリウム0.233gの水溶液5mlを加え室温下14時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、5-[(R)-1-アミノ-2-ヒドロキシエチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾールを含む固体を得る。これに塩化メチレン50mlを加えよく攪拌する。この懸濁液に、氷冷下あらかじめ無水酢酸1.2gとギ酸2.7gを混合し10分間50℃に加熱後室温にしたものに加える。室温で30分間攪拌後、氷冷にし、水5mlと炭酸カリウム5gを加え室温下30分間攪拌する。これにメタノール20mlを加えさらに1時間攪拌する。有機層をデカントにより分離し、結晶を含む水層は塩化メチレン20ml、5回で洗い有機層に合わせる。無水炭酸カリウムで乾燥後濃縮乾固し、残渣をセファデックスLH20で精製する(溶離液; クロロホルム: メタノール=1:1)。5-(R)-1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル イミダゾ [5, 1-b] チアゾール0.440g (quant.)を得る。

【0249】NMR (CDCl₃) δ: 3.90 (1H, dd, J=11.6Hz, 3.6Hz), 4.42 (1H, dd, J=11.6Hz, 2.0Hz), 5.45 (1H, ddd, J=9.0Hz, 3.6Hz, 2.0Hz), 6.8~6.9 (1H, br), 6.83 (1H, d, J=4.3Hz), 6.97 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=4.3Hz), 8.26 (1H, s)

MS (EI, DMSO, 200℃): 211 (M⁺)

【0250】実施例61

5-(S)-2-オキサゾリノン-4-イル イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-[(S)-2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例58e参照) 0.358gのメタノール10ml溶液に、室温下水酸化ナトリウム0.20gの水溶液5mlを加え、14時間攪拌する。減圧下濃縮乾固し、残渣に塩化メチレン30mlを加えよく攪拌し懸濁させ、氷冷下、炭酸トリクロロメチル0.280g、トリエチルアミン1mlを順次加える。室温で1時間攪拌

56

後、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル: 酢酸エチル: メタノール=20:1)で精製する。表題の化合物0.099gが得られる。

【0251】NMR (CDCl₃) δ: 4.55 (1H, dd, J=9.1Hz, 6.3Hz), 4.80 (1H, t, J=9.1Hz), 5.38 (1H, dd, J=9.1Hz, 6.3Hz, 1.2Hz), 5.82 (1H, br), 6.95 (1H, d, J=4.3Hz), 7.04 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=4.3Hz)

MS (EI, CDCl₃, 270℃): 209 (M⁺)

【0252】実施例62

5-[(1S, 2S)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 5-[(1S, 2S)-2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ) プロピル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

20 N-tert-ブトキシカルボニル-D-スレオニン3.0g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.59g、ジシクロヘキシルカルボジイミド3.96g及び、2-アミノメチルチアゾール1.56gより、実施例16a)と同様にして未精製の2-[N-(tert-ブトキシカルボニル-D-スレオニル) アミノ] メチルチアゾールを得る。次に、未精製の2-[N-(tert-ブトキシカルボニル-D-スレオニル) アミノ] メチルチアゾールを実施例16b)と同様に処理し、未精製の2-[N-トリフルオロアセチル-D-スレオニル) アミノ] メチルチアゾールを得る。次に、未精製の2-[N-トリフルオロアセチル-D-スレオニル) アミノ] メチルチアゾールの塩化メチレン溶液(20ml)に、トリエチルアミン2.77gと無水酢酸2.6mlを0℃で加え室温で20時間攪拌する。反応液に塩化メチレン100mlを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。塩化メチレン溶液を減圧下濃縮後、セファデックスLH-20のカラムクロマトグラフィー(50%メタノール水)により精製後、減圧下濃縮する。この残渣を、実施例16c)と同様に行い、塩化メチレン250mlにて抽出後無水炭酸カリウムにて乾燥し減圧下濃縮する。得られた残渣をセファデックスLH-20のカラムクロマトグラフィー(クロロホルム: メタノール=1:1)、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3)にて精製し表題の化合物1.0g(21%)を淡黄色結晶として得る。

【0253】NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, d, J=6Hz), 2.07 (3H, s), 5.41 (1H, t, J=8Hz), 5.61 (1H, quint, J=7Hz), 6.91 (1H, d, J=4H

z), 7.06 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=4Hz), 7.60 (1H, brs).

【0254】b) 5-[(1S, 2S)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-[(1S, 2S)-1-(トリフルオロアセチルアミノ)-2-アセトキシプロピル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.475gのジオキサン:水=1:1 (12ml)の溶液に水酸化ナトリウム0.2gを加え室温で1.5時間撹拌させる。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水7ml、塩化メチレン7mlを加えさらに、無水酢酸0.6ml、ギ酸1.2mlの混合物を加え、溶液のpHをアルカリ性に保ち3時間撹拌する。塩化メチレン200mlにて抽出し、飽和炭酸カリウム水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)にて精製し表題の化合物0.16g(53%)をえる。

【0255】NMR(CDC1₃) δ: 1.31 (3H, d, J=6Hz), 4.63 (1H, q, J=6Hz), 5.29 (1H, d, J=9Hz), 6.59 (1H, brd, J=9Hz), 6.82 (1H, d, J=4Hz), 6.97 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=4Hz), 8.34 (1H, s).

【0256】実施例63

3-メタンスルホニルオキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例55参照)818mg(5.3mmol)の乾燥ジクロロメタン16mlに溶かした液にジイソプロピルエチルアミン1.85ml(10.6mmol)を加えた後、撹拌下、-5℃でメシルクロリド0.53ml(6.85mmol)を滴下する。そのまま20分撹拌した後、10%炭酸ナトリウム水溶液15mlを加え、塩析をし、ジクロロメタンで抽出(75mlで3回)する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより、表題の化合物486mg(39%)が橙色オイルとして得られる。

【0257】NMR(CDC1₃) δ: 2.76 (3H, s), 4.80 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, s), 8.16 (1H, s)

【0258】実施例64

3-アセチルチオメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-メタンスルホニルオキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例63参照)486mg(2.1mmol)を乾燥DMF10mlに溶解した液に、チオ酢酸カリウム720mg(6.3mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で3日間撹拌する。反応液に水60mlを加え、ジクロロメタンで抽出(120mlで3

回)する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られた赤色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1)、続けてセファデックスLH20(クロロホルム:メタノール=1:1)で精製することにより、表題の化合物145.7mg(30%)が乳白色粉末として得られる。

【0259】NMR(CDC1₃) δ: 2.40 (3H, s), 4.26 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.90 (1H, s)

MS(EI): 212(M⁺)

【0260】実施例65

5-アセチルチオメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-クロロアセチルアミノメチルチアゾール
アミノメチルチアゾール571mg(5.0mmol)にTHF5mlと5%重曹水10mlを加えた溶液に、撹拌下、塩化クロロアセチル0.48ml(6.0mmol)を無水THF0.48mlで希釈した液を10分間で滴下する(3-7℃)。同温でそのまま20分間撹拌した後、重曹でアルカリ性とし、塩析後、酢酸エチルで抽出(30mlで3回)する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより、2-クロロアセチルアミノメチルチアゾール842mg(88%)が橙色オイルとして得られる。

【0261】NMR(CDC1₃) δ: 4.13 (2H, s), 4.82 (2H, d, J=5.8Hz), 7.33 (1H, d, J=3.3Hz), 7.4 (1H, br. s), 7.75 (1H, d, J=3.3Hz)

MS(EI): 192, 190(M⁺)

【0262】b) 2-アセチルチオメチルカルボニルアミノメチルチアゾール

2-クロロアセチルアミノメチルチアゾール830mg(4.35mmol)を乾燥DMF10mlに溶解した液に、チオ酢酸カリウム1.552g(13.0mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で16時間撹拌する。反応液に水20mlを加え、酢酸エチルで抽出(40mlで3回)する。合わせた有機層を水、飽和食塩水で続けて洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去する。得られたかっ色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=99:1)で精製することにより、2-アセチルチオメチルカルボニルアミノメチルチアゾール902mg(90%)が薄茶色結晶として得られる。

【0263】NMR(CDC1₃) δ: 2.42 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.75 (2H, d, J=5.9Hz), 7.06 (1H, br. s), 7.29 (1H, d, J=3.3Hz), 7.72 (1H, d, J=3.3Hz)

59

MS (EI) : 230 (M⁺)

【0264】c) 5-アセチルチオメチルイミダゾ
[5, 1-b] チアゾール

2-アセチルチオメチルカルボニルアミノメチルチアゾール8.67mg (3.76mmol) にオキシ塩化リン8.6mlを加え、攪拌下、8時間100℃に加熱する。空冷後、オキシ塩化リンを減圧溜去した残渣に水20mlとジクロロメタン30mlを加え、氷浴中、攪拌下、炭酸ナトリウムでpH9とする。不溶物を濾去後、有機層を分取し、さらに、水層をジクロロメタンで抽出(30mlで3回)する。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られた暗赤色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製することにより、表題の化合物635.3mg (79.5%)が黄色オイルとして得られる。

【0265】NMR (CDCl₃) δ: 2.39 (3H, s), 4.48 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=4.2Hz), 7.00 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=4.2Hz)

MS (EI) : 212 (M⁺)【0266】実施例66

5-メルカプトメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-アセチルチオメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール213mg (1.0mmol) をメタノール0.7mlに溶かした液に、氷浴中、攪拌下、2N-水酸化ナトリウム水溶液0.53mlを加え、そのまま15分間攪拌する。反応液に希塩酸を加えてpH6とし、食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより、表題の化合物161mg (94%)が橙色オイルとして得られる。

【0267】NMR (CDCl₃) δ: 1.97 (1H, br. s), 4.04 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=4.2Hz), 6.97 (1H, s), 7.46 (1H, d, J=4.2Hz)

【0268】実施例67

3-アセチルチオメチル-5-アリルオキシカルボニルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-[(アリルオキシカルボニルアミノ)メチルカルボニルアミノ]メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル

N-アリルオキシカルボニルグリシン1.75g (11mmol) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.62g (12mmol) とを乾燥ジクロロメタン30mlに溶かした液に、氷冷下、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド2.476g (12mmol)を加え、3-5℃で1.75時間攪拌する。反応液に、2-アミノメチルチアゾール-4-カルボン酸エチル(実施例20

60

参照) 1.576g (8.46mmol) の乾燥ジクロロメタン(20ml)溶液を5分間で滴下し、そのまま、3-5℃で0.5時間攪拌する。不溶物を濾去後、濾液を5%重曹水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムと無水炭酸カリウム(1:1)で乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られた暗赤色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより、2-[(アリルオキシカルボニルアミノ)メチルカルボニルアミノ]メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル2.600g (93.9%)が無色粉末として得られる。

【0269】NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 3.96 (2H, d, J=5.8Hz), 4.40 (2H, q, J=7.1Hz), 4.56 (2H, d, J=5.6Hz), 4.77 (2H, d, J=6.0Hz), 5.19-5.32 (2H, m), 5.64 (1H, br. t), 5.81-5.96 (1H, m), 7.43 (1H, br. t), 8.11 (1H, s)

20 MS (EI) : 327 (M⁺)

【0270】b) 2-[(アリルオキシカルボニルアミノ)メチルカルボニルアミノ]メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール

2-[(アリルオキシカルボニルアミノ)メチルカルボニルアミノ]メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル2.572g (7.86mmol)を乾燥エタノール30mlに溶解した液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム1.189g (31.4mmol)を徐々に加えた後、室温で4時間攪拌する。反応を2N-塩酸を加えて止め、次に、無水炭酸カリウムでpH8に合わせ、塩析後、酢酸エチルで抽出(100mlで3回)する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=95:5)で精製することにより、2-[(アリルオキシカルボニルアミノ)メチルカルボニルアミノ]メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール1.430g (63.8%)が無色粉末として得られる。

【0271】NMR (CD₃COCD₃) δ: 3.89 (2H, d, J=6.0Hz), 4.28 (1H, br. t), 4.52-4.55 (2H, m), 4.67 (4H, d, J=5.9Hz), 5.13-5.33 (2H, m), 5.85-5.97 (1H, m), 6.56 (1H, br. t), 7.22 (1H, s), 8.03 (1H, br. s)

MS (EI) : 285 (M⁺)

【0272】c) 2-[(アリルオキシカルボニルアミノ)メチルカルボニルアミノ]メチル-4-アセチルチオメチルチアゾール

2-[(アリルオキシカルボニルアミノ)メチルカルボ

61

ニルアミノ] メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール
713mg (2.5mmol) とジイソプロピルエチル
アミン0.57ml (3.27mmol) とを乾燥DMF
10ml に溶かし、-15℃に冷却し攪拌する。この
混合液にアルゴン雰囲気下、メシルクロリド0.235
ml (3.0mmol) の乾燥DMF (1ml) 溶液を
2分間で滴下した後、同温で30分間攪拌する。さら
に、チオ酢酸カリウム874mg (7.5mmol) を
加え、0℃で3.5時間、室温で18.5時間攪拌した
後、酢酸エチル200ml で希釈し、水、5%重曹水、
10%クエン酸水、飽和食塩水で続けて洗浄する。有機
層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜
去することにより得られた赤色オイルをシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール=9
8:2)、続けてセファデックスLH20 (クロロホル
ム: メタノール=1:1) で精製することにより、2-
[(アリルオキシカルボニルアミノ) メチルカルボニ
ルアミノ] メチル-4-アセチルチオメチルチアゾール6
30mg (73.3%) が赤橙色粉末として得られる。

【0273】NMR (CDCl₃) δ: 2.36 (3
H, s), 3.93 (2H, d, J=5.9Hz),
4.19 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=5.
6Hz), 4.72 (2H, d, J=5.9Hz),
5.21-5.34 (2H, m), 5.46 (1H, b
r. t), 5.85-5.97 (1H, m), 6.92
(1H, b r. t), 7.13 (1H, s)

MS (EI): 343 (M⁺)

【0274】d) 3-アセチルチオメチル-5-アリル
オキシカルボニルアミノメチルイミダゾ
チアゾール

2-[(アリルオキシカルボニルアミノ) メチルカルボ
ニルアミノ] メチル-4-アセチルチオメチルチアゾ
ール630mg (1.83mmol) にオキシ塩化リン
4.3ml を加え、攪拌下、4時間100℃に加熱す
る。空冷後、オキシ塩化リンを減圧溜去した残渣に氷水
とジクロロメタン30ml を加え、攪拌下、炭酸ナトリ
ウムでpH9とする。不溶物を濾去後、有機層を分取
し、さらに、水層をジクロロメタンで抽出 (30ml で
2回) する。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで
乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られたこ
げ茶色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) で精製することによ
り、表題の化合物418mg (70%) が微赤色結晶と
して得られる。

【0275】NMR (CDCl₃) δ: 2.39 (3
H, s), 4.41 (2H, b r. s), 4.59 (2
H, b r. d, J=5.5Hz), 4.72 (2H,
d, J=5.6Hz), 5.19-5.33 (2H,
m), 5.62 (1H, b r. s), 5.85-5.9
7 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.01 (1

62

H, s)

MS (EI): 325 (M⁺)

【0276】実施例68

5-アリルオキシカルボニルアミノ-3-(N-メチル
-N-トリフルオロアセチルアミノ) メチルイミダゾ
[5, 1-b] チアゾール及び、5-アリルオキシカル
ボニルアミノ-3-(N-メチルアミノ) メチルイミダ
ゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-[(アリルオキシカルボニルアミノ) メチルカル
ボニルアミノ] メチル-4-クロロメチルチアゾール
2-[(アリルオキシカルボニルアミノ) メチルカルボ
ニルアミノ] メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール
(実施例67b) 参照) 723mg (2.53mmol) に乾燥ジクロロメタン10ml を加えた懸濁液に、
乾燥DMF0.030ml (0.39mmol) を加え
た後、攪拌下、-13--11℃で塩化チオニル0.5
5ml (7.54mmol) を5分間で滴下する。同温
で30分間攪拌し、さらに、室温で20分間攪拌する。
乾燥アセトニトリル4ml を加え透明液にした後、室温
で2時間攪拌する。反応液を10%炭酸ナトリウム水溶
液15ml に注ぎ、pH9に合わせ、酢酸エチルで抽出
(50ml で3回) する。合わせた有機層を無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することによ
り、2-[(アリルオキシカルボニルアミノ) メチルカル
ボニルアミノ] メチル-4-クロロメチルチアゾール
685mg (89%) が乳白色結晶として得られる。

【0277】NMR (CDCl₃) δ: 3.94 (2
H, d, J=5.8Hz), 4.59 (2H, d, J=
5.6Hz), 4.65 (2H, s), 4.75 (2
H, d, J=6.0Hz), 5.21-5.34 (2
H, m), 5.46 (1H, b r. t), 5.85-
5.97 (1H, m), 6.99 (1H, b r. s),
7.26 (1H, s)

MS (EI): 305, 303 (M⁺)

【0278】b) 2-[(アリルオキシカルボニルアミ
ノ) メチルカルボニルアミノ] メチル-4-(N-メチ
ル-N-トリフルオロアセチルアミノ) メチルチアゾ
ール

2-[(アリルオキシカルボニルアミノ) メチルカルボ
ニルアミノ] メチル-4-クロロメチルチアゾール66
7mg (2.2mmol) にジクロロメタン12ml と
メタノール4ml を加えた溶液に、40%メチルアミン
水溶液2.56ml を加え、室温で1日攪拌する。溶媒
と水分を減圧溜去 (メタノール-ベンゼン共沸2回)
し、乾固した後、ジクロロメタン10ml とトリエチル
アミン4.5ml とを加えて溶解し、トリフルオロ酢酸
エチル2.2ml を加え、室温で3日間攪拌する。溶媒
を溜去した残渣に、飽和食塩水を加えた後、酢酸エチル
で抽出 (30ml で3回) し、合わせた有機層を無水硫
酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去する。得

63

られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、2-〔（アリルオキシカルボニルアミノ）メチルカルボニルアミノ〕メチル-4-（N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ）メチルチアゾール550.2mg（63.5%）が淡黄色粉末として得られる。

【0279】NMR (CDCl₃) δ: 3.07 (1/3x3H, s), 3.22 (2/3x3H, s), 3.93 (2H, d, J=6.0Hz), 4.59 (2H, dd, J₁=5.6Hz, J₂=1.3Hz), 4.67 (2/3x2H, s), 4.68 (1/3x2H, s), 4.73 (2H, d, J=6.0Hz), 5.21-5.34 (2H, m), 5.48 (1H, br. s), 5.84-5.97 (1H, m), 6.99 (1H, br. t), 7.07 (1/3x1H, s), 7.16 (2/3x1H, s)

MS (EI): 394 (M⁺)

【0280】c) 5-アリルオキシカルボニルアミノ-3-（N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ）メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール及び、5-ア

リルオキシカルボニルアミノ-3-（N-メチルアミノ）メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール
2-〔（アリルオキシカルボニルアミノ）メチルカルボニルアミノ〕メチル-4-（N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ）メチルチアゾール547mg（1.39mmol）にオキシ塩化リン3.2mlを加え、攪拌下、1時間100℃に加熱する。空冷後、オキシ塩化リンを減圧溜去し、得られた残渣を氷水10mlに懸濁させ、氷冷濃アンモニア水50mlに徐々に注ぎ、氷冷下、30分間攪拌する。反応液をジクロロメタンで抽出（50mlで3回）し、有機層を乾燥（無水硫酸マグネシウム：無水炭酸カリウム=1:1）、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=95:5）で精製することにより、Rf=0.7の画分から、5-アリルオキシカルボニルアミノ-3-（N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ）メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール82.8mg（15.9%）が淡黄色固体として得られる。

【0281】NMR (CDCl₃) δ: 3.21 (1/4x3H, s), 3.30 (3/4x3H, s), 4.57 (2H, d, J=5.2Hz), 4.68 (2H, d, J=5.8Hz), 5.05 (2H, br. s), 5.19-5.33 (2H, m), 5.61 (1H, br. s), 5.83-5.97 (1H, m), 6.43 (3/4x1H, br. s), 6.47 (1/4x1H, br. s (shoulder)), 7.04 (1H, s), 7.26 (1H, s)

MS (EI): 376 (M⁺)

【0282】Rf=0.2の画分より、5-アリルオキ

64

シカルボニルアミノ-3-（N-メチルアミノ）メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール264.3mg（68.0%）が無色粉末として得られる。

【0283】NMR (CDCl₃) δ: 2.51 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.58 (2H, d, J=5.3Hz), 4.84 (2H, d, J=5.5Hz), 5.18-5.32 (2H, m), 5.85-5.97 (1H, m), 6.29 (1H, br. s), 6.62 (1H, s), 7.00 (1H, s) MS (EI): 280 (M⁺)

【0284】実施例69

5-アセチルチオメチル-3-アリルオキシカルボニルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール及び、3-アセチルチオメチル-5-クロロメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-フタルイミドメチルチアゾール

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール（実施例46b）参照）4.886g（20.0mmol）とフタルイミド4.414g（30.0mmol）とトリフェニルフォスフィン7.869g（30.0mmol）の無水テトラヒドロフラン100ml溶液を攪拌下、アルゴン置換した後、水浴中、ジエチルアゾジカルボキシレート4.7ml（30mmol）の無水テトラヒドロフラン（5.3ml）溶液を15分間で滴下し、そのまま室温で1時間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られるオイルをジクロロメタンとジイソプロピルエーテルで結晶化し、溶媒を溜去後、結晶をジイソプロピルエーテルで2回洗浄する。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：アセトン=3:1）で精製することにより、単品画分より、2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-フタルイミドメチルチアゾール3.444gが乳白色粉末として得られる。さらに、不純物の混じった画分から得られた粉末をエタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶することにより、無色針状晶3.319gが得られる（合計6.763g, 98%）。

【0285】NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 4.55 (2H, d, J=6.0Hz), 4.96 (2H, s), 5.20 (1H, br. s), 7.14 (1H, s), 7.72-7.78 (2H, m), 7.86-7.89 (2H, m)

MS (EI): 373 (M⁺)

【0286】b) 4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-フタルイミドメチルチアゾール6.76g（18.1g）を乾燥メタノール80ml溶液に、無水ヒドラジン0.7

65

4 ml (23.6 mmol)を加え、2.5時間加熱還流する。反応液を氷冷後、濾過し、結晶をメタノールでよく洗浄する。濾液を減圧濃縮して得られる残渣にメタノール90 mlと水90 ml及び、2N-水酸化ナトリウム水溶液9 mlを加え、-5℃に冷却する。激しく攪拌した混合液に、クロロギ酸アシル2.56 ml (24 mmol)のジクロロメタン30 ml溶液を、2N-水酸化ナトリウム水溶液でpH9に合わせながら、-5-0℃で80分間で滴下する。反応液に水50 mlを加え、ジクロロメタンで抽出(200 mlで3回)し、合わせた有機層を10%クエン酸水、飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:酢酸エチル=1:1)、続けてセファデックスLH20(クロロホルム:メタノール=1:1)で精製することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-トキシカルボニルアミノメチルチアゾール4.39 g (74%)が微黄色粘体として得られる。

【0287】NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9 H, s), 4.43 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.45-4.58 (4H, m), 5.19-5.37 (4H, m+br), 5.86-5.99 (1H, m), 7.08 (1H, s)

MS (EI): 327 (M⁺)

【0288】c) 4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-アミノメチルチアゾール・1/2炭酸塩

4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-トキシカルボニルアミノメチルチアゾール4.169 g (12.7 mmol)をトリフルオロ酢酸10 mlに溶かし、室温で2時間攪拌する。トリフルオロ酢酸を減圧溜去した残渣に、2N-水酸化ナトリウム水溶液10 mlを氷冷下に加え、さらに、水酸化ナトリウムでpH>13とし、塩析をした後、ジエチルエーテルで抽出(100 mlで4回)をする。合わせた有機層を芒硝乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られたオイルをセファデックスLH20(クロロホルム:メタノール=1:1)で精製することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-アミノメチルチアゾール・1/2炭酸塩3.217 g (97.8%)が明黄色オイルとして得られる。

【0289】NMR (CDCl₃) δ: 3.8 (2H, br. s), 4.30 (2H, s), 4.45 (2H, d), 4.55 (2H, dd), 5.18-5.32 (2H, m), 5.60 (1H, br. s), 5.83-5.97 (1H, m), 7.11 (1H, s)

MS (EI): 227 (M⁺)

【0290】d) 4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-クロロアセチルアミノメチルチアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-アミノ

66

メチルチアゾール・1/2炭酸塩1038 mg (4.0 mmol)にジクロロメタン4 mlと5%重曹水8.1 mlを加えた溶液を氷冷し、激しく攪拌した中に、塩化クロロアセチル0.38 ml (4.8 mmol)の乾燥ジクロロメタン4 ml溶液を10分間で滴下した。10%炭酸ナトリウム水溶液でpH8に調整しながら、2-5℃で40分間、室温で20分間激しく攪拌した。反応液に10%炭酸ナトリウム水溶液4 mlと飽和食塩水2 mlを加え、酢酸エチルで抽出(30 mlで3回)する。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-クロロアセチルアミノメチルチアゾール1064 mg (87.2%)が無色固体として得られる。

【0291】NMR (CDCl₃) δ: 4.11 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.58 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.75 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.19-5.33 (2H, m), 5.55 (1H, br. t), 5.85-5.97 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.50 (1H, br. s)

MS (EI): 303 (M⁺)

【0292】e) 2-アセチルチオメチルカルボニルアミノメチル-4-アリルオキシカルボニルアミノメチルチアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-クロロアセチルアミノメチルチアゾール1046 mg (3.44 mmol)を乾燥DMF10 mlに溶解した液に、チオ酢酸カリウム1204 mg (10.3 mmol)を加え、室温で160分間攪拌する。反応液に水20 mlを加え、酢酸エチルで抽出(40 mlで3回)する。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより、2-アセチルチオメチルカルボニルアミノメチル-4-アリルオキシカルボニルアミノメチルチアゾール1054 mg (89.1%)が無色板状晶として得られる。

【0293】NMR (CDCl₃) δ: 2.42 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.59 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.69 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.19-5.34 (2H, m), 5.39 (1H, br. s), 5.86-5.99 (1H, m), 6.99 (1H, br. t), 7.09 (1H, s)

MS (EI): 343 (M⁺)

【0294】f) 5-アセチルチオメチル-3-アリルオキシカルボニルアミノメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール及び、3-アセチルチオメチル-5-クロロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

67

2-アセチルチオメチルカルボニルアミノメチル-4-アリルオキシカルボニルアミノメチルチアゾール1045mg (3.04mmol) にオキシ塩化リン7.1mlを加え、攪拌下、7時間100℃に加熱する。空冷後、オキシ塩化リンを減圧溜去した残渣に水10mlとジクロロメタン40mlを加え、氷浴中、攪拌下、炭酸水素ナトリウムでpH8とする。有機層を分取し、さらに、水層をジクロロメタンで抽出(30mlで2回)する。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られた赤色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、Rf=0.4の画分から、3-アセチルチオメチル-5-クロロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール45.6mg (5.7%)が黄色オイルとして得られる。

【0295】NMR (CDCl₃) δ: 2.36 (3H, s), 4.66 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.06 (1H, s)
MS (EI): 262, 260 (M⁺)

【0296】Rf=0.2の画分の粗生成物をセファデックスLH20(クロロホルム:メタノール=1:1)で精製することにより、5-アセチルチオメチル-3-アリルオキシカルボニルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール555mg (56.1%)が微黄色アモルファスとして得られる。

【0297】NMR (CDCl₃) δ: 2.38 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.62 (4H, d, J=5.9Hz), 5.22-5.36 (2H, m), 5.58 (1H, br. s), 5.87-6.00 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.01 (1H, s)

MS (EI): 325 (M⁺)

【0298】実施例70

3-アリルオキシカルボニルアミノメチル-5-メルカプトメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-アセチルチオメチル-3-アリルオキシカルボニルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例69参照)317mg (0.97mmol)をメタノール1.5mlに溶かした液に、氷浴中、攪拌下、2N-水酸化ナトリウム水溶液0.51mlを加え、そのまま25分間攪拌する。反応液に希塩酸を加えてpH6とし、食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を芒硝で乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより、表題の化合物248mg (90%)が黄色オイルとして得られる。

【0299】NMR (CDCl₃) δ: 2.13 (1H, br. s), 4.08 (2H, s), 4.61 (2H, d, J=5.7Hz), 4.71 (2H, d, J=5.8Hz), 5.20-5.35 (2H, m), 5.86-5.99 (1H, m), 6.36 (1H, br.

68

t), 6.71 (1H, s), 6.90 (1H, s)

【0300】実施例71

3-アリルオキシカルボニルアミノメチル-5-トリフルオロアセチルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-[(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチルカルボニルアミノ]メチルチアゾール

N-t-ブトキシカルボニルグリシン1.394g (7.96mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.165g (8.62mmol)とに無水テトラヒドロフラン30mlを加えた混合液に、氷冷下、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.779g (8.62mmol)を加え、4℃で75分間攪拌する。反応液に、4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-アミノメチルチアゾール・1/2炭酸塩(実施例69c)参照)1.713g (6.63mmol)の無水テトラヒドロフラン15ml溶液を滴下し、そのまま、4℃で2時間攪拌する。不溶物を濾去後、濾液を酢酸エチル200mlで希釈し、続けて5%重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去する。得られた明黄色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル)で精製することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-[(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチルカルボニルアミノ]メチルチアゾール1.430g (56.1%)が無色粘体として得られる。

【0301】NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 3.86 (2H, d, J=5.9Hz), 4.42 (2H, d, J=6.0Hz), 4.58 (2H, d, J=5.7Hz), 4.70 (2H, d, J=5.9Hz), 5.19-5.34 (3H, m+br. s), 5.49 (1H, br. t, J=5.8Hz), 5.85-5.98 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, br. t)

MS (EI): 384 (M⁺)

【0302】b) 4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-[(トリフルオロアセチルアミノ)メチルカルボニルアミノ]メチルチアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-[(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチルカルボニルアミノ]メチルチアゾール1.406g (3.66mmol)をトリフルオロ酢酸3mlに溶かし、室温で40分間攪拌する。トリフルオロ酢酸を減圧溜去した残渣に、乾燥ジクロロメタン11mlとトリエチルアミン2.55mlとを加えて溶解し、トリフルオロ酢酸エチル4.35mlを加え、室温で30分間攪拌する。溶媒を溜去した残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を溜去す

69

る。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-〔（トリフルオロアセチルアミノ）メチルカルボニルアミノ〕メチルチアゾール1.133g（81.5%）が無色粉末として得られる。

【0303】NMR (CD₃COCD₃) δ: 4.10 (2H, dd, J₁=6.0Hz, J₂=2.1Hz), 4.39 (2H, dd, J₁=6.2Hz, J₂=1.0Hz), 4.54 (2H, d, J=5.5Hz), 4.67 (1H, d, J=6.0Hz), 5.13-5.33 (2H, m), 5.87-6.00 (1H, m), 6.73 (1H, br. s), 7.21 (1H, s), 8.20 (1H, br. s), 8.65 (1H, br. s)

MS (EI): 380 (M⁺)

【0304】c) 3-アリルオキシカルボニルアミノメチル-5-トリフルオロアセチルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-〔（トリフルオロアセチルアミノ）メチルカルボニルアミノ〕メチルチアゾール1.132g（2.98mmol）にオキシ塩化リン6.9mlを加え、攪拌下、50分間100℃、2.5時間110℃に加熱する。空冷後、オキシ塩化リンを減圧溜去し、水20mlとジクロロメタン50mlを加え、氷浴中、攪拌下、炭酸カリウムでpH8とする。不溶物を濾去後、有機層を分取し、さらに、水層をジクロロメタン50mlで抽出する。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:2）で精製することにより、表題の化合物322mg（30%）が微橙色粉末として得られる。

【0305】NMR (CDCl₃) δ: 4.60-4.63 (4H, m), 4.87 (2H, d, J=5.2Hz), 5.22-5.36 (2H, m), 5.73 (1H, br. s), 5.86-5.99 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.05 (1H, s), 8.16 (1H, br. s)

MS (EI): 362 (M⁺)

【0306】実施例72

3-アリルオキシカルボニルアミノメチル-5-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-アリルオキシカルボニルアミノメチル-5-トリフルオロアセチルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール（実施例71参照）322mg（0.89mmol）をメタノール6mlに溶解した液に、無水炭酸カリウム184mg（1.34mmol）の水溶液（4ml）を氷冷下に加え、室温で3日間攪拌する。塩析後、ジクロロメタンで抽出（20mlで4回）し、乾燥（無

70

水硫酸マグネシウム：無水炭酸カリウム=1:1）後、濾過し、溶媒を減圧溜去することにより、表題の化合物226mg（95.5%）が薄茶色粉末として得られる。

【0307】NMR (CDCl₃) δ: 4.33 (2H, s), 4.54-4.58 (4H, d+br), 5.18-5.31 (2H, m), 5.84-5.97 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.96 (1H, s), 8.60 (1H, br. s)

MS (EI): 266 (M⁺)

【0308】実施例73

7-メルカプトメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-（1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル）チアゾール

2-（N-ホルミルアミノ）-2-（2-チアゾリル）酢酸エチルエステル（M. Hatanaka and T. Ishimaru, Bull. Chem. Soc. Jpn., Vol. 46, 1973年3600-3601ページに記載の方法により合成した2-アミノ-2-（2-チアゾリル）酢酸エチルエステルを常法によりホルミル化して得られる）476mgのテトラヒドロフラン5ml溶液に水素化ホウ素リチウム97mgを加え、室温で40分間攪拌する。反応液を氷冷し、メタノール3ml、塩酸水を加えて酸性とし、減圧下溶媒を溜去する。炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで3回抽出する。有機層を乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する（クロロホルム：メタノール=15:1で溶出）。表題の化合物213mg（56%）が得られる。

【0309】NMR (CDCl₃) δ: 3.6 (1H, br), 4.0 (2H, m), 5.5 (1H, m), 6.75 (1H, br), 7.35 (1H, d, J=3.3Hz), 7.73 (1H, d, J=3.3Hz), 8.29 (1H, s)

【0310】b) 2-（2-アセチルチオ-1-ホルミルアミノエチル）チアゾール

2-（1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル）チアゾール649mgのジメチルホルムアミド12ml溶液を-20℃に冷却し、トリエチルアミン0.9ml、メタンスルホンクロリド0.53mlを加え、同温で4時間攪拌する。チオ酢酸カリウム1.72gを加え、室温にて終夜攪拌した後、食塩水及び炭酸水素ナトリウム溶液を加え、pH8とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する（トルエン：酢酸エチル=1:1で溶出）。表題の化合物524mg（60%）が得られる。

【0311】NMR (CDCl₃) δ: 2.37 (3H, s), 3.53 (2H, d, J=6.3Hz), 5.6 (1H, m), 6.75 (1H, br), 7.3

71

2 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.75 (1H, d, J=3.3 Hz), 8.27 (1H, s)

【0312】c) 7-アセチルチオメチルイミダゾ
[5, 1-b] チアゾール

2-(2-アセチルチオ-1-ホルミルアミノエチル)チアゾール524mgをオキシ塩化リン10mlに溶解し、100℃にて30分間加熱する。反応液を氷冷しながら水を加え、炭酸水素ナトリウム溶液を加えてpH8とし、ジクロロメタンで抽出する。有機層を乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチルで溶出)。表題の化合物277mg(54%)が得られる。

【0313】NMR(CDC1₃) δ: 2.38 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.34 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.90 (1H, s)

【0314】d) 7-メルカプトメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

7-アセチルチオメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール254mgのメタノール5ml溶液を氷冷し、1規定水酸化ナトリウム水溶液1.26mlを加え、30分間攪拌する。溶媒を留去し、1規定塩酸水1.26mlを加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥し、溶媒を留去すると表題の化合物210mg(100%)が得られる。

【0315】NMR(CDC1₃) δ: 3.89 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.82 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.37 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.92 (1H, s)

【0316】実施例74

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-エトキシカルボニル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール(実施例23参照)1.684gのエタノール60ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム1.56gを加え、室温で4日間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、水を加え、ジクロロメタンで2回抽出する。有機層を乾燥し、溶媒を留去すると表題の化合物1.33g(99%)が得られる。

【0317】NMR(CDC1₃) δ: 2.39 (3H, s), 4.70 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.84 (1H, s)

【0318】実施例75

2-メルカプトメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-アセチルチオメチル-3-メチルイミダゾ
[5, 1-b] チアゾール

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール(実施例24参照)447mgのジメチルホルムアミド13ml溶液を-40℃に冷却し、ジ

72

ソプロピルエチルアミン0.83ml、メタンスルホンクロリド0.37mlを加え、-25℃で4時間攪拌する。チオ酢酸カリウム910mgを加え、室温にて終夜攪拌した後、食塩水及び炭酸水素ナトリウム溶液を加え、pH8とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する(トルエン:酢酸エチル=1:1で溶出)。表題の化合物355mg(59%)が得られる。

【0319】NMR(CDC1₃) δ: 2.39 (3H, s), 2.43 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.84 (1H, s)

【0320】b) 2-メルカプトメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-アセチルチオメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール122mgのメタノール2ml溶液を氷冷し、1規定水酸化ナトリウム水溶液567mlを加え、20分間攪拌する。溶媒を留去し、水2ml及び1規定塩酸水567mlを加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥し、溶媒を留去すると表題の化合物89.6mg(90%)が得られる。

【0321】NMR(CDC1₃) δ: 2.36 (3H, s), 3.77 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.84 (1H, s)

【0322】実施例76

3-ウレイドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール200mg(1.31mmol)と氷0.5gに氷冷した水1mlと5N塩酸0.5mlを加えて80℃で5分攪拌する。これにシアン酸ナトリウム254mgを加えて同温度で1時間攪拌した。室温まで冷却した後反応液をジエチルエーテルにて1回洗浄後、分離した水層に炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、MeOHを加えてよく攪拌し、不溶物を濾去した。濾液は減圧下に濃縮後、0℃にて終夜放置して析出する結晶を濾取した。3-ウレイドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール38mgが得られる。また結晶を濾取した母液をダイアイオンHP20レジンのカラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール:水=1:1)により精製して表題の化合物49mgが得られる。

【0323】NMR(DMSO-d₆) δ: 4.37 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.69 (2H, Br), 6.59 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.20 (1H, s).

【0324】実施例77

3-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール170mg(0.86mmol)のエタノール3ml溶液にエタノールアミン62mg(1.04mmol)を加え4時間加熱還流する。反応液を冷却後濃縮

73

し、ダイアイオンHP 20レジンのカラムクロマトグラフィー（溶離液：メタノール：水＝1：1）により精製して表題の化合物190mgが得られる。

【0325】NMR (DMSO-d₆) δ: 2.57 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.53 (2H, t, J=6.0 Hz), 7.11 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.78 (1H, s).

MS (EI, MeOH, 120°C): 211 (M⁺).

【0326】実施例78

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-エトキシカルボニル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール1.684gのエタノール60ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム1.56gを加え、室温で4日間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、水を加え、ジクロロメタンで2回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧溜去すると表題の化合物1.33g (99%) が得られる。

【0327】NMR (CDCl₃) δ: 2.39 (3H, s), 4.70 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.84 (1H, s)

【0328】実施例79

2-ホルミルアミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-フタルイミドメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール（実施例78参照）505mg (3.0 mmol)、フタルイミド662mg (4.5 mmol) とトリフェニルホスフィン1180mg (4.5 mmol) の無水テトラヒドロフラン10ml溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でジエチルアゾジカルボキシレート0.705ml (4.5 mmol) を滴下後、そのまま室温で4.5時間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られるオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝97：3）、続けてセファデックスLH-20（クロロホルム：メタノール＝1：1）で精製することにより、2-フタルイミドメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール389.3mg (43.6%) がレモン色結晶として得られる。

【0329】NMR (CDCl₃) δ: 2.60 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.73-7.76 (2H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 7.87 (1H, s)

MS (EI): 297 (M⁺)

【0330】b) 2-アミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-フタルイミドメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール380mg (1.28 mmol) の乾

74

燥メタノール15ml溶液に、無水ヒドラジン0.052ml (1.66 mmol) を加え、6時間加熱還流する。反応液を氷冷し、生じる結晶を濾去し、少量の冷メタノールで洗浄する。濾液を減圧濃縮して得られる残渣にジクロロメタン15mlを加え、2N-塩酸15mlで抽出した後、水酸化カリウムでアルカリ性とする。水層よりジクロロメタンで抽出（40mlで3回）した有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧溜去することにより、2-アミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール185mg (86.6%) が乳白色粉末として得られる。

【0331】NMR (CDCl₃) δ: 2.36 (3H, s), 3.91 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (EI): 167 (M⁺)

【0332】c) 2-ホルミルアミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-アミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール92mg (0.55 mmol) の乾燥ジクロロメタン5ml溶液に、予め酢酸0.26mlと酢酸0.52mlを55°Cで20分間反応させておいた混合液を、室温で加え、そのまま、室温で1時間攪拌する。反応液に水2mlを加え、攪拌下、無水炭酸カリウムでアルカリ性にする。ジクロロメタンで抽出（15mlで3回）した有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝95：5）で精製することにより、表題の化合物101.5mg (94.5%) が無色針状晶として得られる。

【0333】NMR (CDCl₃) δ: 2.43 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.33 (1H, br. s), 7.06 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.26 (1H, s)

MS (EI): 195 (M⁺)

【0334】実施例80

3-(N-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール463mg (3.0 mmol)、N-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ811mg (4.5 mmol) とトリフェニルホスフィン1180mg (4.5 mmol) の無水テトラヒドロフラン5ml溶液に、アルゴン雰囲気下、-51°Cでジエチルアゾジカルボキシレート0.71ml (4.5 mmol) を滴下後、-51-37°Cで15分間攪拌し、さらに、室温まで昇温しながら70分間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られるオイルを酢酸エチル50mlに溶解し、2N-塩酸で抽出（30mlで2回）し、合わせた水層を酢酸エチル20mlで洗浄する。炭酸水素ナトリウムで中和（p

75

H7) した後、酢酸エチルで抽出(100mlで2回)する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=95:5)、続けてセファデックスLH-20(クロロホルム:メタノール=1:1)で精製することにより、表題の化合物145.6mg(15.3%)が乳白色アモルファスとして得られる。

【0335】NMR(CDCl₃) δ: 4.85(2H, dt, J₁=5.9Hz, J₂=1.2Hz), 5.01(2H, s), 5.36-5.48(2H, m), 5.93-6.07(1H, m), 6.70(1H, s), 6.91(1H, s), 7.1(2H, br. s), 8.01(1H, s)

MS(FD): 317(M⁺+1)

【0336】実施例81

2-(N-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)メチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例78参照)365mg(2.16mmol)、N-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ586mg(3.25mmol)とトリフェニルホスフィン854mg(3.25mmol)の無水テトラヒドロフラン6.7ml溶液に、アルゴン雰囲気下、-37℃でジエチルアゾジカルボキシレート0.51ml(3.25mmol)を滴下後、-37--20℃で110分間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られるオイルをジクロロメタン50mlに懸濁し、2N-塩酸で抽出(15mlで2回)し、合わせた水層をジクロロメタン20mlで洗浄する。無水炭酸カリウムでアルカリ性にした後、ジクロロメタンで抽出(30mlで3回)する。合わせた有機層を半飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム:無水炭酸カリウム=1:1)後、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=95:5)、続けてセファデックスLH-20(クロロホルム:メタノール=1:1)で精製することにより、表題の化合物208.5mg(29.1%)が乳白色粉末として得られる。

【0337】NMR(CD₃COCD₃) δ: 2.49(3H, s), 4.81(2H, dt, J₁=5.6Hz, J₂=1.4Hz), 4.98(2H, s), 5.27(1H, dq, J₁=10.5Hz, J₂=1.4Hz), 5.36(1H, dq, J₁=16.7Hz, J₂=1.6Hz), 5.98-6.11(1H, m), 6.96(1H, s), 7.12(2H, br. s), 7.99(1H, s) MS(EI): 330(M⁺)

【0338】実施例82

3-[2-(N-アリルオキシカルボニルアミノスルホ

76

ニルアミノ)エチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール550mg(3.27mmol)、N-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ884mg(4.9mmol)とトリフェニルホスフィン1286mg(4.9mmol)の無水テトラヒドロフラン10ml溶液に、アルゴン雰囲気下、-38℃でジエチルアゾジカルボキシレート0.77ml(4.9mmol)を滴下後、-38--32℃で30分間攪拌し、さらに、0℃まで昇温しながら10分間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られるオイルをジクロロメタン50mlに溶解し、2N-塩酸で抽出(20mlで2回)し、合わせた水層をジクロロメタン10mlで洗浄する。無水炭酸カリウムでpH9とし、ジクロロメタンで抽出(30mlで2回)した後、乾燥(無水硫酸マグネシウム:無水炭酸カリウム=1:1)、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=97:3)で精製することにより、表題の化合物548mg(50.7%)が乳白色アモルファスとして得られる。

【0339】NMR(CDCl₃) δ: 3.12(2H, br. t), 3.98-4.03(2H, m), 4.62-4.64(2H, m), 5.26-5.37(2H, m), 5.76-5.89(1H, m), 6.58(1H, s), 6.6(2H, br. s), 7.04(1H, s), 8.12(1H, s)

MS(EI): 330(M⁺)

【0340】実施例83

3-[N-(2-アリルオキシカルボニルアミノエチル)カルバモイル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール3-エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール319mgにエチレンジアミン7mlを加え、室温で30分間攪拌する。減圧下にエチレンジアミンを留去し、トルエン共沸をおこなう。残渣にジクロロメタン6mlと水6mlを加え、氷冷下、クロロギ酸アリル0.95mlを加える。炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、水層をpH8に調整しながら氷冷下5時間攪拌する。有機層を分離し、水層からジクロロメタンでさらに3回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1で溶出)で精製する。表題の化合物311mg(65%)が得られる。

【0341】NMR(CDCl₃) δ: 3.4-3.6(4H, m), 4.60(2H, m), 5.15-5.35(3H, m), 5.8-5.95(1H, m), 7.13(1H, s), 7.40(1H, s), 7.60(1H, br. s), 8.70(1H, s)

【0342】実施例84

3-[(アリルオキシカルボニルアミノメチル)カルボニルアミノ]メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール N-アリルオキシカルボニルグリシン307mgのジクロロメタン5ml溶液を氷冷し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール287mg、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド438mgを加え、氷冷下2時間攪拌する。3-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール236mgのジクロロメタン5ml溶液とDMF10mlを加え、ジクロロメタンを減圧下に留去し、室温にて1.5時間攪拌する。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、表題の化合物387mg(85%)が得られる。

【0343】NMR(CDCl₃) δ: 3.89(2H, d, J=5.9Hz), 4.51(2H, d, J=5.5Hz), 5.1-5.3(2H, m), 5.75-5.95(1H, m), 6.08(1H, br. s), 6.74(1H, s), 7.00(1H, s), 7.78(1H, br. s), 8.04(1H, s)

【0344】合成例1

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ]アセトアミド-3-クロルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0.397g(0.5mmol)のアセトン(8ml)溶液に、アルゴン雰囲気下室温でイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例1参照)0.075g(0.6mmol)及びヨウ化ナトリウム0.0824g(0.55mmol)を加え10分間よく攪拌する。反応液を遮光し終夜放置する。アセトンを減圧下留去し、残渣にジクロロメタン30mlと水20mlを加えよく攪拌する。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固する。残渣にアニソール1mlを加えよく攪拌後、氷冷下トリフルオロ酢酸10mlを加え1時間攪拌する。反応液に-10℃に冷却したイソプロピルエーテル50mlを加え、生じた沈殿を濾取しイソプロピルエーテル50mlで2回洗浄する。これを減圧下乾燥後、水30mlに懸濁させよく攪拌しながら炭酸水素ナトリウムを加えpH7.5に調整する。これをダイアイオンHP20レジン50mlのカラムクロマトグラフィー(溶離液:水200ml, 10%メタノール水200ml, 20%メタノール水200ml)を用い精製する。目的物を含む分画を濃縮乾固し、これをセファデックスLH20

100mlのカラムクロマトグラフィー(50%メタノール水)によりさらに精製後、減圧下濃縮、凍結乾燥し、表題の化合物0.032gを得る。

【0345】NMR(D₂O) δ (H₂O=4.80): 3.25(1H, d, J=17.7Hz), 3.66(1H, d, J=17.7Hz), 3.97(3H, s), 5.14(1H, d, J=14.6Hz), 5.27(1H, d, J=4.9Hz), 5.29(1H, d, J=14.6Hz), 5.84(1H, d, J=4.9Hz), 6.97(1H, s), 7.53(1H, d, J=4.2Hz), 7.77(1H, s), 7.93(1H, d, J=4.2Hz), 9.37(1H, s)

【0346】合成例2

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(S)-1-カルボキシエトキシイミノ]アセトアミド]-3-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(S)-1-ジフェニルメトキシカルボニルエトキシイミノ]アセトアミド]-3-クロルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル1.019g(1.00mmol)、イミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例1参照)0.137g(1.1mmol)及びヨウ化ナトリウム0.165g(1.1mmol)より合成例1と同様にして、表題の化合物の一ナトリウム塩0.310gを得る。

【0347】NMR(D₂O) δ (H₂O=4.80): 1.44(3H, d, J=7.0Hz), 3.24(1H, d, J=17.9Hz), 3.66(1H, d, J=17.9Hz), 4.66(1H, q, J=7.0Hz), 5.11(1H, d, J=14.7Hz), 5.28(1H, d, J=4.8Hz), 5.33(1H, d, J=14.7Hz), 5.86(1H, d, J=4.8Hz), 6.95(1H, s), 7.52(1H, d, J=4.4Hz), 7.78(1H, s), 7.91(1H, d, J=4.4Hz), 9.37(1H, s)

【0348】合成例3

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-アセトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム0.215gの水

1ml-アセトニトリル1mlの混合溶液に、ヨウ化ナトリウム0.675gとイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例1参照)0.168gを加え、70℃で4時間撹拌する。反応液を室温まで冷却後、アセトン20mlをくわえる。生じた沈殿を濾取し、ダイアイオンHP20、セファデックスLH20のカラムクロマトグラフィーで順次精製して、表題の化合物0.007gを得る。

【0349】NMR (D₂O) δ (H₂O=4.80): 3.24 (1H, d, J=18.0Hz), 3.64 (1H, d, J=18.0Hz), 4.06 (3H, s), 5.14 (1H, d, J=14.6Hz), 5.26 (1H, d, J=4.7Hz), 5.29 (1H, d, J=14.6Hz), 5.88 (1H, d, J=4.7Hz), 7.54 (1H, d, J=4.3Hz), 7.76 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=4.3Hz)

【0350】合成例4

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-(5-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-クロルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0.553g (1.00mmol)のアセトン10ml溶液にヨウ化ナトリウム0.180g (1.20mmol)と5-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例9参照)0.093g (1.20mmol)を順次加え、アルゴン雰囲気下遮光し室温で終夜撹拌する。反応液に酢酸エチル20mlを加え撹拌後、沈殿を濾取し減圧下乾燥する。得られた粉末をメタノール30mlに溶かし、これにトリフルオロ酢酸でpHを5.5~6に調整した2Nトリフルオロ酢酸ナトリウム水溶液20mlを加え撹拌後、約10mlまで減圧下濃縮する。生じた沈殿を濾取、減圧下乾燥する。これに氷冷で、アニソール2mlとトリフルオロ酢酸10mlを順次加え1時間撹拌する。反応液に、-10℃に冷却したイソプロピルエーテル50mlを加え、生じた沈殿を濾取、減圧乾燥する。これを水30mlに懸濁させよく撹拌しながら炭酸水素ナトリウムを加えpH7.5に調整する。これをダイアイオンHP20レジン50mlのカラムクロマトグラフィー(溶離液:水200ml, 10%メタノール水200ml, 20%メタノール水200ml, 30%メタノール水200ml)を用い精製する。目的物を含む分画を濃縮乾固し、これをセファデックスLH20 200mlのカラムクロマトグラフィー(50%メタノール水)によりさらに精製後、減圧下濃

縮、凍結乾燥し、表題の化合物0.133gを得る。

【0351】NMR (D₂O) δ (H₂O=4.80): 3.22 (1H, J=17.9Hz), 3.54 (1H, d, J=17.9Hz), 4.06 (3H, s), 5.19 (2H, s), 5.25 (1H, d, J=5.2Hz), 5.26 (1H, d, J=15.0Hz), 5.32 (1H, d, J=15.0Hz), 5.87 (1H, d, J=5.2Hz), 7.57 (1H, d, J=4.3Hz), 7.75 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=4.3Hz)

【0352】合成例5

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-(3-カルバモイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-クロルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0.161gをアセトン5mlに溶かし、ヨウ化ナトリウム0.047gを加え3時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮後、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)1.5mlに溶解する。これにイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボキシアミド(実施例11参照)0.055gを加え室温下16時間撹拌する。反応液に10%トリフルオロ酢酸ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿を濾取、減圧下乾燥する。これにアニソール1ml、トリフルオロ酢酸2mlを加え氷冷下1時間撹拌する。反応液にイソプロピルエーテルを加え生じた沈殿を濾取する。これを炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解後、ダイアイオンHP20、セファデックスLH20のカラムクロマトグラフィーで順次精製し、表題の化合物のナトリウム塩0.037g (22%)を得る。

【0353】NMR (D₂O) δ (H₂O=4.80): 3.22 (1H, s, J=18Hz), 3.63 (1H, s, J=18Hz), 4.03 (3H, s), 5.14 (1H, d, J=15Hz), 5.25 (1H, d, J=5Hz), 5.34 (1H, d, J=15Hz), 5.85 (1H, d, J=5Hz), 7.88 (1H, s), 8.35 (1H, s), 9.77 (1H, s)

【0354】合成例6

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2-フルオロエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(3-カルバモイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-トリチルア

ミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2-フルオロエトキシイミノ)アセトアミド]-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0.261g、イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボキシアミド(実施例11参照)0.055g及びヨウ化ナトリウム0.047gより合成例5と同様にして、表題の化合物0.037g(20%)を得る。

【0355】NMR(D₂O) δ (HDO=4.80): 3.24(1H, d, J=18Hz), 3.63(1H, J=18Hz), 4.49(1H, m), 4.59(1H, m), 4.68(1H, m), 4.84(1H, m), 5.18(1H, d, J=14Hz), 5.27(1H, d, J=5Hz), 5.33(1H, d, J=14Hz), 5.87(1H, d, J=5Hz), 7.88(1H, s), 8.37(1H, s), 9.78(1H, s)

【0356】合成例7

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(エトキシイミノ)アセトアミド]-3-[5-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル]メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシイミノアセトアミド]-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0.227g(0.4mmol)、5-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例15参照)0.091g(0.5mmol)及びヨウ化ナトリウム0.075g(0.50mmol)より合成例4と同様にして、表題の化合物0.068gを得る。

【0357】NMR(D₂O) δ (HDO=4.80): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 3.16(1H, d, J=17.8Hz), 3.58(1H, d, J=17.8Hz), 4.34(2H, q, J=7.1Hz), 5.03(2H, s), 5.28(1H, d, J=4.8Hz), 5.29(1H, d, J=15.6Hz), 5.34(1H, d, J=15.6Hz), 5.87(1H, d, J=4.8Hz), 7.59(1H, d, J=4.4Hz), 7.73(1H, s), 8.04(1H, d, J=4.4Hz), 8.20(1H, s)

【0358】合成例8

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-(3-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート

(分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0.161gをアセトン5mlに溶かし、ヨウ化ナトリウム0.047gを加え3時間攪拌する。これに3-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例41参照)0.061gを加え室温下16時間攪拌する。反応液に10%トリフルオロ酢酸ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿を濾取、減圧下乾燥する。これにアニソール1ml、トリフルオロ酢酸2mlを加え氷冷下1時間攪拌する。反応液にイソプロピルエーテルを加え生じた沈殿を濾取する。これを炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解後、ダイヤイオンHP20、セファデックスLH20のカラムクロマトグラフィーで順次精製し、表題の化合物0.054gを得る。

【0359】NMR(D₂O) δ (HDO=4.80): 3.23(1H, d, J=18Hz), 3.65(1H, d, J=18Hz), 4.06(3H, s), 4.70(2H, s), 5.15(1H, d, J=15Hz), 5.28(1H, d, J=5Hz), 5.32(1H, d, J=15Hz), 5.87(1H, d, J=5Hz), 7.46(1H, s), 7.80(1H, s), 8.22(1H, s), 9.33(1H, s)

【0360】合成例9

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-シクロベンチルオキシイミノアセトアミド]-3-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-トリチルアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-シクロベンチルオキシアセトアミド]-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0.254g、イミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例1参照)0.041g及びヨウ化ナトリウム0.047mgより合成例8と同様にして表題の化合物0.071gを得る。

【0361】NMR(D₂O) δ (HDO=4.80): 1.4~1.9(8H, m), 3.23(1H, d, J=18Hz), 3.64(1H, d, J=18Hz), 4.89(1H, m), 5.13(1H, d, J=15Hz), 5.27(1H, d, J=5Hz), 5.30(1H, d, J=15Hz), 5.81(1H, d, J=5Hz), 7.54(1H, d, J=4Hz), 7.77(1H, s), 7.93(1H, d, J=4Hz), 9.37(1H, s)

【0362】合成例10

(6R, 7R) - 7 - [(Z) - 2 - (5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) - 2 - (2-フルオロエトキシイミノ) アセトアミド] - 3 - (イミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル) メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート (分子内塩)

(6R, 7R) - 7 - [(Z) - 2 - (5-トリチルアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) - 2 - (2-フルオロエトキシイミノ) アセトアミド] - 3 - クロルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 0.248 g (0.30 mmol)、イミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例1参照) 0.045 g (0.36 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 0.090 g (0.60 mmol) より合成例4と同様にして、表題の化合物 0.064 g を得る。

【0363】 NMR (D_2O) δ (HDO = 4.80) : 3.26 (1H, d, $J=17.8$ Hz), 3.66 (1H, d, $J=17.8$ Hz), 4.50-4.72 (3H, m), 4.84-4.88 (1H, m), 5.16 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 5.29 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 5.32 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 5.89 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 9.38 (1H, s)

【0364】 実施例85

2-N', N'-ジメチルアミノスルホニルアミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-アミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 534 mg のジクロロメタン 10 ml 溶液に 4-N, N-ジメチルアミノピリジン 780 mg を加えた後、塩化ジメチルカルバモイル 0.69 ml を加え、室温で1時間攪拌し、その後、260分間加熱還流する。さらに、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 780 mg と塩化ジメチルカルバモイル 0.69 ml を加え、4時間加熱還流する。ジクロロメタン 50 ml で希釈した後、蒸留水で2回洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去する。得られる残渣をセファデックス LH-20 で精製し、表題の化合物 413.2 mg が明黄緑色固体として得られる。

【0365】 NMR ($CDCl_3$) δ : 2.42 (2H, s), 2.80 (3H, s), 4.27 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.64 (1H, br. t), 7.08 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (EI) : 274 (M^+)

【0366】 実施例86

3-アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-4-カルボン酸

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール 50

4-カルボン酸エチル 5.727 g のエタノール 100 ml 溶液に 2N-水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加えた後、室温で45分攪拌する。2N-塩酸で pH 5 へ合わせた後、溶媒を減圧留去する。エタノール 300 ml に加熱溶解し、塩を濾去した後、溶媒を減圧留去することにより、2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-4-カルボン酸 4.228 g が乳白色固体として得られる。

【0367】 NMR (CD_3SOCD_3) δ : 1.41 (9H, s), 4.39 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.86 (1H, br. t, $J=6.0$ Hz), 8.34 (1H, s), 13.0 (1H, br. s)

MS (EI) : 258 (M^+)

【0368】 b) 4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-4-カルボン酸 4.228 g の乾燥 THF 210 ml 溶液にトリエチルアミン 2.74 ml を加えた混合液に、攪拌下、-12℃でクロロギ酸エチル 1.94 ml を2分間で滴下した後、同温で120分攪拌する。アジ化ナトリウム 1.316 g の冷水 50 ml 溶液を加え、2℃で140分間攪拌した後、反応液を半量まで減圧濃縮する。酢酸エチル 300 ml で希釈した溶液を水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる無色粉末を乾燥トルエン 200 ml に溶解し、乾燥アリルアルコール 3.34 ml を加えた混合液を攪拌下、油温 90℃で3時間加熱する。溶媒を減圧留去して得られるオイルを酢酸エチル 400 ml に溶解した液を水洗、無水硫酸マグネシウム乾燥をし、溶媒を減圧留去することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール 4.791 g が橙色オイルとして得られる。

【0369】 NMR (CD_3SOCD_3) δ : 1.46 (9H, s), 4.54 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.70 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 5.25-5.40 (2+1H, m+br. s), 5.90-6.04 (1H, m), 7.20 (1H, br. s), 8.02 (1H, br. s)

MS (EI) : 313 (M^+)

【0370】 c) 4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール 4.791 g にトリフルオロ酢酸 24.0 ml を加え、室温で50分間攪拌する。試薬を減圧留去して得られた暗赤色オイルをジクロロメタン 50 ml と蒸留水 50 ml に溶かし、重曹で pH 5 とする。室温で激しく攪拌下、無水酢酸 7.2 ml とギ酸 14.4 ml の混合液を15分間で滴下する。重曹で再び pH 5 とした後、そのまま2.5時間攪拌する。さらに、無水酢酸 2.9 ml とギ酸 5.8 ml の混

合液を25分間で滴下後、重曹で再びpH5とし、そのまま2.5時間攪拌する。ジクロロメタン250mlを加えてよく振盪した後、沈殿物を濾取し、濾液は有機層を分離、乾燥(硫酸マグネシウム)、濾過する。この濾液と、沈殿物をジクロロメタン-メタノールの混合溶媒で溶離した液を合わせ、溶媒を減圧留去することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール3.408gを淡橙色粉末として得る。

【0371】NMR (CD₃COCD₃) δ: 4.63-4.68 (4H, m), 5.22 (1H, ddd, J1=10.5 Hz, J2=3.0 Hz, J3=1.4 Hz), 5.38 (1H, dq, J1=17.3 Hz, J2=1.7 Hz), 5.93-6.06 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.94 (1H, br. s), 8.30 (1H, s), 9.35 (1H, br. s)
MS (EI): 241 (M⁺)

【0372】d) 3-アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール3.408gに乾燥トルエン17mlを加えた懸濁液に、オキシ塩化リン6.4mlを加え、油温100℃で45分間攪拌する。溶媒を減圧留去して得られた残渣に、ジクロロメタン200mlと0.1N-水酸化ナトリウム水溶液100mlを加え、攪拌下、2N-水酸化ナトリウム水溶液でpH8.0とする。不溶物を濾去後、濾液から有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタン100mlで抽出した液と合わせ、乾燥(硫酸マグネシウム)、濾過する。溶媒を減圧留去することにより得られる黄土色粉末をシリカゲルラムクロマトグラフィーにて精製し、表題の化合物2.390gを淡橙色粉末として得る。

【0373】NMR (CD₃COCD₃) δ: 4.69-4.72 (2H, m), 5.25 (1H, ddd, J1=10.5 Hz, J2=2.8 Hz, J3=1.4 Hz), 5.38 (1H, dq, J1=17.2 Hz, J2=1.6 Hz), 5.95-6.08 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.04 (1H, s), 8.20 (1H, s), 9.43 (1H, br. s)
MS (EI): 223 (M⁺)

【0374】実施例87
3-(N-アリルオキシカルボニル-N-メチル)アミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール111.6mgの無水THF2.5ml溶液に、攪拌下5℃で、1.68Mのn-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液0.30mlを3分間で滴下した後、室温で5分間攪拌する。ヨウ化メチル0.040mlを加えて10分間攪拌した後、乾燥DMF0.50mlを加えて析出物を溶解し、さらに190分間攪拌す

る。酢酸エチル20mlで希釈した反応液を、1/15 M-リン酸バッファー (pH7.0) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムと無水炭酸カリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をセファデックスLH-20にて精製し、表題の化合物94.0mgを乳白色粉末として得る。

【0375】NMR (CDCl₃) δ: 3.38 (3H, s), 4.64 (2H, br. d, J=5.3 Hz), 5.20 (2H, br. d, J=11.1 Hz), 5.79-5.93 (1H, m), 6.65 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (EI): 237 (M⁺)

【0376】実施例88

3-メトキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール

2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-4-カルボン酸2.583gの乾燥DMF50ml溶液にトリエチルアミン1.53mlとジフェニルリン酸アジド2.37mlを加えた混合液を、攪拌下、油温100℃で10分間加熱した後、すぐ氷冷して室温に戻す。乾燥メタノール2.0mlを加え、油温80℃で30分間加熱した後、溶媒を減圧留去する。残渣を酢酸エチル100mlで希釈した液を15%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、水層から酢酸エチル50mlで再抽出した分と合わせ、さらに、蒸留水、飽和食塩水で続けて洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られるオイルをシリカゲルラムクロマトグラフィーにて精製し、2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール817mgが微赤色結晶として得られる。

【0377】NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 3.81 (3H, s), 4.53 (2H, br. d, J=5.7 Hz), 5.28 (1H, br. s), 7.20 (1H, br. s), 7.89 (1H, br. s)

MS (EI): 287 (M⁺)

40 【0378】b) 2-ホルミルアミノメチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール

2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール776mgにトリフルオロ酢酸3.9mlを加え、室温で50分間攪拌する。試薬を減圧留去して得られた薄茶色固体をジクロロメタン13.5mlと15%炭酸カリウム水溶液10mlに溶かし、pH10.0とした。氷冷下で激しく攪拌しながら、無水酢酸2.55mlとギ酸1.27mlの混合液を10分間で滴下する。炭酸カリウムでpH6に合わせた後、氷浴を外して、30分間攪拌する。ジクロロメ

タン100mlと蒸留水20mlを加えてよく振盪した後、有機層を分取する。水層を炭酸カリウムでpH11に合わせた後、ジクロロメタン100mlで2回抽出し、上記有機層と合わせ、乾燥（無水硫酸マグネシウムと無水炭酸カリウム）、濾過する。溶媒を減圧留去することにより、2-ホルミルアミノメチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール581mgを淡黄色粉末として得る。

【0379】NMR (CD₃COCD₃) δ: 3.73 (3H, s), 4.64 (2H, d, J=6.3Hz), 7.20 (1H, s), 7.91 (1H, br. s), 8.29 (1H, s), 9.24 (1H, br. s)

MS (メタン-CI): 216 (M⁺+1)

【0380】c) 3-メトキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ホルミルアミノメチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール560mgに乾燥トルエン2.8mlを加えた懸濁液に、オキシ塩化リン1.17mlを加え、油温100℃で45分間攪拌する。溶媒を減圧留去して得られた残渣に、攪拌下、ジクロロメタン30mlと15%炭酸カリウム水溶液10mlを加えてpH9.5とし、有機層を分取する。水層を食塩で塩析後、さらにジクロロメタン30mlで3回抽出し、上記有機層液と合わせ、乾燥（硫酸マグネシウム）、濾過する。溶媒を減圧留去することにより得られる乳白色粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題の化合物417.5mgを無色粉末として得る。

【0381】NMR (CD₃COCD₃) δ: 3.79 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.04 (1H, s), 8.20 (1H, s), 9.37 (1H, br. s)

MS (メタン-CI): 198 (M⁺+1)

【0382】実施例89

5-イミダゾ [5, 1-b] チアゾールカルボン酸ナトリウム

5-イミダゾ [5, 1-b] チアゾールカルボン酸エチル1.560gのエタノール40ml溶液に、2N-水酸化ナトリウム水溶液6.0mlを加え、室温で25分間攪拌する。沈殿を濾取し、エタノールとジエチルエーテルで良く洗浄後、減圧乾燥することにより、表題の化合物1.442gを黄白色粉末として得る。

【0383】NMR (D₂O) δ (HOD=4.80ppm): 7.17 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=4.2Hz), 8.20 (1H, d, J=4.2Hz)

MS (FD): 213 (M⁺+Na)

【0384】実施例90

3-[N'-(p-メトキシベンジルオキシカルボニル)アミノスルホニルアミノ]メチルイミダゾ [5, 1

-b] チアゾール

クロロスルホニルイソシアネート0.53mlの乾燥ジクロロメタン9.5ml溶液に、アルゴン雰囲気下、p-アニスアルコール0.76mlを-53~-47℃において、攪拌下、3分間で滴下する。そのまま、20分間で-30℃まで昇温し、さらに5分間で0℃まで昇温した後、-20℃に冷却する。この薄赤紫の溶液を、3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール460mgとトリエチルアミン0.84mlの乾燥ジクロロメタン40ml溶液に-60~-55℃において、5分間で滴下し、同温で50分間攪拌する。ジクロロメタン150mlで希釈した後、1/15M-リン酸バッファー (pH7.0) で2回洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去する。得られる残渣をセファデックスLH-20で精製し、表題の化合物170mgが無色粉末として得られる。

【0385】NMR (CD₃COCD₃) δ: 3.81 (3H, s), 4.53 (2H, br. s), 5.01 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=6.6Hz), 7.03 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.33 (2H, d, J=6.6Hz), 7.52 (1H, br. s), 8.23 (1H, s), 10.5 (1H, br. s)

MS (SIMS): 397 (M⁺+1)

【0386】実施例91

3-(N'-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

クロロスルホニルイソシアネート0.87mlの乾燥ジクロロメタン1.5ml溶液に、アルゴン雰囲気下、アリルアルコール0.68mlを-43℃において、攪拌下滴下し-43~-37℃で30分間攪拌する。この混合液を、3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール766mgとトリエチルアミン1.40mlの乾燥ジクロロメタン50ml溶液に、アルゴン雰囲気下、-60℃において滴下し、同温で1.5時間攪拌する。蒸留水を加えた後15%炭酸カリウム水溶液と2N-塩酸でpH6.0へ合わせ、塩析後、酢酸エチルで5回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、エタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより、表題の化合物1135mgが乳白色粉末として得られる。

【0387】NMR (CD₃SOCD₃) δ: 4.34 (2H, br. d, J=6.1Hz), 4.49 (2H, br. dt, J=5.5Hz), 5.21-5.25 (1H, m), 5.28-5.36 (1H, m), 5.82-5.95 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=0.6Hz), 7.07 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=0.6Hz), 8.60 (1H, br. t, J=5.9Hz), 11.5 (1H, br.

s)

MS (SIMS) : 317 ($M^+ + 1$)

【0388】実施例92

3-(N' -アリルオキシカルボニル- N' -メチルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール及び、3-(N' -アリルオキシカルボニル- N , N' -ジメチルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-(N' -アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール290mgの乾燥DMF4.6ml溶液に、攪拌下、1Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液0.96mlを、 $-7 \sim -5^\circ\text{C}$ において3分間で滴下し、同温で40分間攪拌する。ヨウ化メチル0.077mlを加え、 $-4 \sim 6^\circ\text{C}$ で200分間攪拌する。酢酸エチル50mlで希釈した後、5%重曹水、飽和食塩水で続けて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去する。得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、低極性成分である3-(N' -アリルオキシカルボニル- N , N' -ジメチルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール48.9mgを薄黄色粉末として得る。

【0389】NMR (CDCl_3) δ : 2.82 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.63 (2H, s), 4.72-4.75 (2H, m), 5.32-5.38 (2H, m), 5.91-6.04 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.14 (1H, s), 8.21 (1H, s)

MS (EI) : 344 (M^+)

【0390】また、高極性成分である3-(N' -アリルオキシカルボニル- N' -メチルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール98.5mgを乳白色粉末として得る。

【0391】NMR (CDCl_3) δ : 3.24 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.60 (2H, d, $J_1 = 5.8\text{ Hz}$, $J_2 = 1.3\text{ Hz}$), 5.28-5.39 (2H, m), 5.82-5.95 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.12 (1H, s), 8.09 (1H, s)

MS (SIMS) : 331 ($M^+ + 1$)

【0392】実施例93

3-(N' -メトキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

クロロスルホニルイソシアネート0.175mlの乾燥ジクロロメタン0.35ml溶液に、乾燥メタノール0.081mlを浴温 -55°C において、攪拌下滴下後、20分間攪拌する。析出物を乾燥ジクロロメタン2.0mlで溶解し、この混合液を、3-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール153mgとトリエ

チルアミン0.28mlの乾燥ジクロロメタン10ml溶液に、内温 -47°C において2分間で滴下し、 $-47 \sim -35^\circ\text{C}$ で60分間攪拌する。1/15m-リン酸バッファー10mlを加えた後、5%重曹水でpH7.5とし、塩析後、ジクロロメタン30mlで5回抽出する。水層を1N-塩酸でpH6とした後、酢酸エチル30mlで5回抽出し、これとジクロロメタン抽出液と合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去する。得られる残査をメタノールから再結晶することにより、表題の化合物87.4mgが明黄色結晶として得られる。

【0393】NMR (CD_3SOCD_3) δ : 3.56 (3H, s), 4.33 (2H, br. d, $J = 4.7\text{ Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.07 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.53 (1H, br. s), 11.4 (1H, br. s)

MS (FD) : 290 (M^+)

【0394】実施例94

2-アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2- t -ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-カルボン酸

2- t -ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-カルボン酸エチル10.022gのエタノール175ml溶液に、氷冷化で2N-水酸化ナトリウム水溶液21mlを滴下した後、 $6 \sim 11^\circ\text{C}$ で25分、氷浴を外して145分間攪拌する。2N-塩酸21mlを加えて中和した後、溶媒を減圧留去し、真空ポンプで10時間乾燥する。エタノール100mlに加熱溶解し、塩を濾去した後、溶媒を減圧留去することを2回繰り返すことにより、2- t -ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-カルボン酸9.002gが乳白色固体として得られる。

【0395】NMR (CD_3COCD_3) δ : 1.45 (9H, s), 4.56 (2H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 6.99 (1H, br. t), 8.23 (1H, s)

MS (EI) : 258 (M^+)

【0396】b) 5-アリルオキシカルボニルアミノ-2- t -ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

2- t -ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-カルボン酸3.745gの乾燥THF145ml溶液にトリエチルアミン2.45mlを加えた混合液に、攪拌下、 -12°C でクロロギ酸エチル1.65mlを4分間で滴下した後 $-12 \sim -10^\circ\text{C}$ で50分間攪拌する。アジ化ナトリウム1.257gの冷水43ml溶液を加え、 $-1 \sim 5^\circ\text{C}$ で110分間攪拌した後、反応液を半量まで減圧濃縮する。酢酸エチル150mlで希釈した溶液を半飽和食塩水、半飽和食塩水+5%重曹水(1:1)、飽和食塩水で続けて洗浄した後、有機層を

無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる黄褐色固体を乾燥トルエン180mlに溶解し、乾燥アリルアルコール3.0mlを加えた混合液を攪拌下、油温105℃で2時間加熱する。溶媒を約50mlまで減圧濃縮後、酢酸エチル250mlで希釈した液を、5%重曹水、半飽和食塩水で続けて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去することにより、5-アリルオキシカルボニルアミノ-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール4.323gが黄褐色粉末として得られる。

【0397】NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 4.53 (2H, d, J=5.9Hz), 4.70 (2H, dt, J1=5.8Hz, J2=1.3Hz), 5.22-5.44 (2+1H, br. s+m), 5.88-6.05 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.40 (1H, br. s)

【0398】c) 5-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール

5-アリルオキシカルボニルアミノ-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール4.293gにトリフルオロ酢酸21.5mlを氷冷化で加えた後、室温で30分間攪拌する。試薬を減圧留去して得られた暗赤色オイルをジクロロメタン69mlと15%炭酸カリウム水溶液30mlに溶かし、pH6.2とする。氷浴中で激しく攪拌下、無水酢酸6.5mlと辛酸13.0mlの混合液を10分間で滴下する。炭酸カリウムで再びpH5.8とした後、氷浴を外して、20分間攪拌する。ジクロロメタン200mlで希釈後、激しく攪拌下、炭酸カリウムを加えて塩析しpH11.2とする。不溶物を濾去後、濾液の有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタン200mlで2回抽出してこれに合わせる。乾燥(硫酸マグネシウムと無水炭酸カリウム)、濾過後、溶媒を減圧留去することにより、5-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール2.670gを黄白色粉末として得る。

【0399】NMR (CD₃COCD₃) δ: 4.60 (2H, d, J=6.2Hz), 4.66 (2H, dt, J1=5.6Hz, J2=1.5Hz), 5.19-5.39 (2H, m), 5.91-6.22 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.87 (1H, br. s), 8.28 (1H, br. s), 9.68 (1H, br. s)

MS (EI): 241 (M⁺)

【0400】d) 2-アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール2.670gに乾燥トルエン13.5mlを加えた懸濁液に、オキシ塩化リン5.0mlを加え、油温100℃で45分間攪拌する。溶媒を減圧留去して得られた残渣に、ジクロロメタン200mlと1

5%炭酸カリウム水溶液50mlを加え、激しく攪拌下、炭酸カリウムで塩析し、pH12以上とする。不溶物を濾去後、濾液から有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタン50mlで抽出した液と合わせ、乾燥(硫酸マグネシウムと炭酸カリウム)、濾過する。溶媒を減圧留去することにより得られるベージュ色粉末をセファデックスLH-20にて精製し、表題の化合物1.724gを微黄色結晶として得る。

【0401】NMR (CDCl₃) δ: 4.69-4.72 (2H, m), 5.27-5.41 (2H, m), 5.89-6.00 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.56 (1H, br. s)

MS (メタン-CI): 224 (M⁺+1)

【0402】実施例95

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-カルボン酸

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-カルボン酸エチル996mgのエタノール25ml溶液に、2N-水酸化ナトリウム水溶液3.8mlを加えた後、室温で30分攪拌する。1N-塩酸5mlを加えてpH5.2とした後、溶媒を減圧留去することにより、イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-カルボン酸が、食塩との混合物として得られる(1.275g)。

【0403】NMR (CD₃SOCD₃) δ: 7.03 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.40 (1H, s)

MS (FD): 168 (M⁺)

【0404】b) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) で得られたイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-カルボン酸と食塩の混合物1.275gの無水THF50ml溶液にトリエチルアミン0.85mlを加えた混合液に、攪拌下、浴温-10℃でクロロギ酸エチル0.58mlを滴下した後、同温で65分間攪拌する。アジ化ナトリウム440mgの冷水15ml溶液を加え、浴温-5℃で35分間攪拌した後、反応液を半量まで減圧濃縮する。酢酸エチル100mlで希釈した溶液を半飽和食塩水、5%重曹水(1:1)洗浄した後、その水層を重曹でpH8.3として、酢酸エチル100mlで再抽出する。両有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた暗緑色タールを乾燥トルエン76mlに溶解し、*t*-ブタノール4.85mlを加えた混合液を攪拌下、油温85℃で13時間加熱する。溶媒を減圧留去して得られるオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィーとセファデックスLH-20で精製することにより、表題の化合物422mgを明黄色結晶として得る。

【0405】NMR (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, s), 7.03 (1H, s), 7.26 (1H, br. s), 7.36 (1H, br. s), 7.88 (1H, br. s)

MS (EI): 239 (M⁺)

【0406】実施例96

3-ヒドラジノカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール369mgのエタノール4ml溶液にヒドラジン1水和物353mgを加え、室温で12時間攪拌する。生成した沈殿を濾取することにより表題の化合物263mgが得られる。

【0407】NMR (CD₃SOCD₃) δ: 4.58 (2H, br. s), 7.10 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.53 (1H, s), 10.01 (1H, br. s)

【0408】実施例97

3-(N'-アリルオキシカルボニル) ヒドラジノカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-ヒドラジノカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール300mgのDMF20mlの溶液に氷冷下、トリエチルアミン0.45ml、クロロギ酸アリル358mgを順次滴下し、室温で20時間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られる残渣をジクロロメタンに溶解し水洗する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去し、溶媒を溜去する。得られた残渣をエチルアルコールに懸濁させ、濾取することにより、表題の化合物264mgが得られる。

【0409】NMR (CD₃SOCD₃) δ: 4.5-4.6 (2H, m), 5.2-5.4 (2H, m), 5.9-6.0 (1H, m), 7.15 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.50 (1H, s)

【0410】実施例98

3-(N'-スルファミド) ヒドラジノカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-ヒドラジノカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール200mgのDMF10ml溶液にジイソプロピルエチルアミン0.86ml、スルファモイルクロライド190mgを順次加え、室温で12時間攪拌する。溶媒を溜去し残さを水2mlに溶解させ、ダイアイオンHP-20レジンにより精製して表題の化合物124mgが得られる。

【0411】NMR (CD₃SOCD₃) δ: 6.97 (2H, br. s), 7.13 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.95 (1H, br. s)

【0412】実施例99

3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) アミノメ

チルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール229mgにジクロロメタン3mlと水3mlを加え、氷冷下、クロロギ酸4-ニトロベンジル388mgを加える。室温で1.5時間攪拌した後、結晶を濾取し、ジクロロメタンと水で洗浄する。表題の化合物350mgが得られる。

【0413】NMR (DMSO-d₆) δ: 4.42 (2H, d, J=5.8Hz), 5.21 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.7Hz), 8.14-8.27 (3H, m)

【0414】実施例100

3-メタンスルフォニルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール204mgをジクロロメタン4mlに溶解し、-10℃でN, N-ジイソプロピルエチルアミン0.255ml、メタンスルフォニルクロライド0.114mlを加え、10分間攪拌する。反応液にジクロロメタン3ml及び半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液3mlを加え、結晶を濾取し、ジクロロメタンと水で洗浄する。表題の化合物275mgが得られる。

【0415】NMR (DMSO-d₆) δ: 2.95 (3H, s), 4.39 (2H, d, J=5.9Hz), 7.07 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.81 (1H, t, J=5.9Hz), 8.21 (1H, s)

【0416】実施例101

3-アリルオキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール380mgをアリルアルコール4mlに溶解し、ナトリウムエトキサイド13mgを加え、80℃で50時間、100℃で19時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、水を加え、ジクロロメタンで抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去すると、表題の化合物394mgが得られる。

【0417】NMR (CDCl₃) δ: 4.90 (2H, m), 5.34-5.49 (2H, m), 5.95-6.11 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.57 (1H, s)

【0418】実施例102

3-(N', N'-ジメチルスルファミド) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール210mgをジクロロメタン4mlに溶解し、室温にて4-ジメチルアミノピリジン202mg、N, N-ジメチルスルファモイルクロライド0.179mlを加え、2.5時間攪拌する。反応液に半飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液を加え、ジクロロメタンで3回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1で溶出）で精製すると、表題の化合物177mgが得られる。

【0419】NMR (DMSO-d₆) δ: 2.63 (6H, s), 4.33 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.07 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.92 (1H, t, J=6.0 Hz), 8.22 (1H, s)

【0420】実施例103

3-スルファミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール770mgをDMF15mlに溶解し、-60℃でN, N-ジイソプロピルエチルアミン4.78ml、スルファモイルクロライド1.04gを加え、-30--20℃で4時間撹拌する。反応液を減圧濃縮し、水30mlに溶解して炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7.5とする。ダイアイオンHP-20レジンにて精製後、メタノールにて結晶化を行い、表題の化合物636mgを得る。

【0421】NMR (DMSO-d₆) δ: 4.25 (2H, d, J=6.3 Hz), 6.85 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.31 (1H, t, J=6.3 Hz), 8.23 (1H, s)

【0422】実施例104

5-スルファミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

実施例103と同様にして、5-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール112mgを用いて表題の化合物120mgを得る。

【0423】NMR (DMSO-d₆) δ: 4.32 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.77 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.20 (1H, t, J=6.4 Hz), 7.24 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.83 (1H, d, J=4.2 Hz)

【0424】実施例105

7-(N-アリルオキシカルボニルスルファミド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

7-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール268mg、N-アリルオキシカルボニルスルファミド471mg、トリフェニルホスフィン548mgのTHF11ml溶液に-50℃にてジエチルアゾジカルボキシレート0.329mlを加え、室温にて1時間撹拌する。溶媒を減圧溜去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題の化合物131mgが得られる。

【0425】NMR (DMSO-d₆) δ: 4.71 (2H, m), 4.86 (2H, s), 5.19-5.38 (2H, m), 5.89-6.00 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.61 (2H, s), 7.81 (1H, d, J=4.2 Hz), 8.10 (1H, s), 8.29 (1H, s)

【0426】実施例106

7-スルファミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

(A法) 7-(N-アリルオキシカルボニルスルファミド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール232mgのジクロロメタン5ml、DMF1ml溶液にアルゴン雰囲気化、アニリン0.2ml、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム59mgを加え、室温にて3時間撹拌する。溶媒を減圧溜去して得られる残渣にメタノール3mlを加え、不溶部を濾去し、濾液をセファデックスLH-20で精製する。表題の化合物40mgを得る。

【0427】NMR (DMSO-d₆) δ: 4.11 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.60 (2H, s), 6.94 (1H, t, J=6.4 Hz), 7.17 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.82 (1H, d, J=4.1 Hz), 8.11 (1H, s)

【0428】(B法) 実施例103と同様にして、7-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール396mgを用いて表題の化合物136mgを得る。

【0429】NMR (DMSO-d₆) δ: 4.11 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.60 (2H, s), 6.94 (1H, t, J=6.4 Hz), 7.17 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.82 (1H, d, J=4.1 Hz), 8.11 (1H, s)

【0430】実施例107

3-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

メチルアミン塩酸塩120mgのメタノール0.5ml溶液に水酸化カリウム46mg及び3-ホルミルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール90mgを加え、室温で6.5時間撹拌する。シアノ水素化ホウ素ナトリウム64mgを加え、室温で17時間撹拌した後、溶媒を減圧溜去する。残渣に水20mlを加え、ジクロロメタンで2回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して表題の化合物47.6mgを得る。

【0431】NMR (CDCl₃) δ: 2.48 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.08 (1H, s), 8.11 (1H, s)

【0432】実施例108

3-(N-メチルスルファミド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-

b] チアゾール47mgをDMF1mlに溶解し、-45℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.305ml、スルファモイルクロライド100mgを加え、室温まで昇温しながら8時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、水10ml及び炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH9.0としてジクロロメタンで4回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題の化合物37.4mgが得られる。

【0433】NMR (CDCl₃) δ: 2.78 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.10 (1H, s), 8.22 (1H, s)

【0434】実施例109

3-(N-アリルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールと3-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールの約1:1の混合物207mgにジクロロメタン10mlと水3mlを加え、氷冷下、クロロギ酸アリル0.092mlを加える。炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、水層をpH8.5に調整しながら氷冷下30分間攪拌する。有機層を分離し、水層からジクロロメタンでさらに1回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題の化合物73.6mgが得られる。

【0435】NMR (CDCl₃) δ: 2.90 (3H, s), 4.65 (4H, m), 5.20-5.40 (2H, m), 5.87-6.05 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.11 (1H, s), 8.14 (1H, s)

【0436】実施例110

3-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール294mgのジクロロメタン6ml溶液に、予め無水酢酸0.25mlとギ酸0.50mlを50℃で5分間反応させておいた混合液を氷冷下に加え、同温で30分間攪拌する。反応液に水を加え、攪拌下、無水炭酸カリウムでアルカリ性にし、ジクロロメタンで3回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題の化合物174mgが得られる。

【0437】NMR (CDCl₃) δ: 2.91 (0.6H, s), 2.93 (2.4H, s), 4.58 (0.4H, s), 4.69 (1.6H, s), 6.77 (1H, s), 7.10 (0.8H, s), 7.30 (0.2H, s), 7.88 (0.2H, s), 8.0

9 (0.8H, s), 8.17 (0.8H, s), 8.37 (0.2H, s)

【0438】実施例111

3-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-アミノエタノール0.181mlのメタノール2ml溶液に4Nジオキサン塩酸0.25ml及び、3-ホルミルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール76mgを加え、室温で30分間攪拌する。シアノ水素化ホウ素ナトリウム42mgを加え、室温で3時間攪拌した後、4Nジオキサン塩酸0.25mlを加え、室温で15時間攪拌する。溶媒を減圧溜去し、残査に無水炭酸カリウム水溶液を加え、pH10.8としてジクロロメタンで3回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して得られた残査をセファデックスLH-20で精製することにより、表題の化合物61mgが得られる。

【0439】NMR (CDCl₃) δ: 2.80-2.88 (2H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 3.99 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.09 (1H, s), 8.12 (1H, s)

【0440】実施例112

3-[N-(2-ヒドロキシエチル)スルファミド]メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 及び3-[N-(2-スルファモイルオキシエチル)スルファミド]メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール410mgをDMF6mlに溶解し、-30℃でトリエチルアミン1.40ml、スルファモイルクロライド491mgを加え、-30~-20℃で4時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、水に溶解して炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7.5とし、ダイアイオンHP-20カラムクロマトグラフィー及びセファデックスLH-20にて精製する。セファデックスLH-20の前半の画分より、3-[N-(2-ヒドロキシエチル)スルファミド]メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール59mgが得られる。

【0441】NMR (DMSO-d₆) δ: 3.10-3.18 (2H, m), 3.33-3.40 (2H, m), 4.45 (2H, s), 4.75 (1H, t, J=5.0Hz), 7.07 (3H, m), 7.23 (1H, s), 8.18 (1H, s)

【0442】セファデックスLH-20の後半の画分より、3-[N-(2-スルファモイルオキシエチル)スルファミド]メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール85mgが得られる。

【0443】NMR (DMSO-d₆) δ: 3.35-3.44 (2H, m), 3.96-4.02 (2H, m), 4.47 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.27 (2H, s), 7.4

8 (2H, s), 8.15 (1H, s)

【0444】実施例113

3-オギザミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール255mgのエタノール12ml溶液にオギザミン酸エチル586mgを加え、室温で4日間攪拌する。生じた結晶を濾取し、エタノールで洗浄して表題の化合物319mgを得る。

【0445】NMR (DMSO-d₆) δ: 4.48 (2H, d, J=6.1Hz), 7.03 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.44 (1H, t, J=6.1Hz)

【0446】実施例114

3-ヒドロキシアセトアミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール296mgのTHF4ml、メタノール4ml溶液にグリコール酸162mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール26mg、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド439mgを加え、室温で1時間攪拌する。不溶物を濾去し、メタノールで洗浄して濾液を減圧濃縮する。残渣にジクロロメタン及び炭酸カリウム水溶液を加え、結晶を濾取する。濾液の有機層を分離し、水層からジクロロメタンでさらに5回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して、先の結晶と合わせ、酢酸エチルにて結晶化を行う。これに水20ml及び1N塩酸水2.7mlを加え、不溶物を濾去する。濾液に無水炭酸カリウムを溶解し、生じた結晶を濾取し、ジクロロメタン及び水で洗浄し、表題の化合物267mgを得る。

【0447】NMR (DMSO-d₆) δ: 3.87 (2H, d, J=5.8Hz), 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 5.57 (1H, t, J=5.8Hz), 7.00 (1H, s), 7.05 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.52 (1H, t, J=6.0Hz)

【0448】実施例115

2-アセトキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ホルミルチアゾール

クロロマロンジアルデヒド5.5g (純度65%)のDMF33ml溶液に炭酸カルシウム4.7g、臭化ナトリウム4.8g、N-t-ブトキシカルボニルアミノアセトチオアミド5.8gを加え、60℃で11時間攪拌する。溶媒を減圧溜去し、得られる残渣を酢酸エチル300mlに溶解し、飽和重層水で2回、10%食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過す

る。溶媒を減圧溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ホルミルチアゾール4.57gが得られる。

【0449】NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 4.66 (2H, d, J=6.2Hz), 5.33 (1H, br. s), 8.32 (1H, s), 10.00 (1H, s)

【0450】b) 2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール

2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ホルミルチアゾール4.12gのメタノール25ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム330mgを氷冷下に加え、室温で1時間攪拌する。減圧下、溶媒を溜去し、水40mlを加え、酢酸エチル(80mlで3回)で抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧溜去すると2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール2.17gが得られる。

【0451】NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.21 (1H, br. s), 4.57 (2H, d, J=6.0Hz), 4.83 (2H, d, J=4.1Hz), 5.30 (1H, br. s), 7.54 (1H, s)

【0452】c) 5-アセトキシメチル-2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール2.17gのピリジン20ml-ジクロロメタン10ml溶液に無水酢酸6mlを加え、室温で17時間放置する。減圧下、溶媒を溜去し、得られる残渣をクロロホルム120mlに溶解し、水で1回、10%食塩水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧溜去すると5-アセトキシメチル-2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール2.47gが得られる。

【0453】NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.08 (3H, s), 4.59 (2H, d), 5.23 (2H, m), 7.64 (1H, s)

【0454】d) 5-アセトキシメチル-2-N-ホルミルアミノメチルチアゾール

5-アセトキシメチル-2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール2.46gに氷冷下でトリフルオロ酢酸8mlを加えて溶解し、室温で1時間放置する。溶媒を減圧溜去し、得られる残渣を氷冷下でジクロロメタン24.6mlに溶解し、飽和重層水40mlを加えて攪拌する。この溶液に予め酢酸3.7ml-無水酢酸2.0mlの混液を50℃で30分間反応させた混合酸無水物溶液と10%炭酸ナトリウム水溶液を反応液がpH3.0-6.5の範囲になるように氷冷下で滴下した。有機層を分離した後、残った水層を半量まで減

101

圧濃縮し、クロロホルム（15mlで4回）で抽出する。合せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧留去すると5-アセトキシメチル-2-N-ホルミルアミノメチルチアゾール1.74gが得られる。

【0455】NMR (CDCl₃) δ: 2.08 (3H, s), 4.77 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.24 (2H, br. s), 6.51 (1H, br. s), 7.65 (1H, s), 8.30 (1H, s)

【0456】e) 2-アセトキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-アセトキシメチル-2-N-ホルミルアミノメチルチアゾール1.74gのトルエン8.7ml溶液にオキシ塩化リン3.8mlを加え、100℃で2時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣に氷冷下でクロロホルム70ml、飽和重層水52mlを加えて攪拌した後、有機層を分離する。同様に水層よりクロロホルム（26mlで2回）で抽出する。有機層を合わせて飽和重層水で1回洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物974mgが得られる。

【0457】NMR (CDCl₃) δ: 2.12 (3H, s), 5.12 (2H, d, J=0.8 Hz), 7.07 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.96 (1H, s)

【0458】実施例116

2-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-アセトキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール846mgをメタノール17ml-飽和炭酸カリウム水溶液1mlの混液に溶解し、室温で1時間30分攪拌する。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物550mgが得られる。

【0459】NMR (CD₃OD) δ: 4.64 (2H, d, J=1.13 Hz), 7.00 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.10 (1H, s)

【0460】実施例117

2-スルファミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-フタルイミドメチルチアゾール

2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール1.06gのTHF20ml溶液にアルゴン雰囲気下、氷冷下でフタルイミド959mg、トリフェニルホスフィン1.7g、ジエチルアゾジカルボキシレート1.03mlを加え、室温で1時間攪拌する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続けてセファデックスL

102

H-20で精製することにより、2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-フタルイミドメチルチアゾール1.02gが得られる。

【0461】NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 4.55 (2H, d, J=5.5 Hz), 5.00 (2H, br. s), 7.71-7.75 (3H, m), 7.85-7.88 (2H, m)

MS (SIMS): 374 (M⁺+1)

【0462】b) 2-フタルイミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-フタルイミドメチルチアゾール1.64gに氷冷下でトリフルオロ酢酸25mlを加えて室温で1時間放置した。溶媒を減圧留去した後、残渣に氷冷下でジクロロメタン75ml、飽和重層水25mlを加えて攪拌する。水層を分離した後、同様に有機層を飽和重層水で1回洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過する。溶媒を減圧留去し、得られる残渣997mgをジクロロメタン9mlに溶解し、予め無水酢酸0.446ml-ギ酸0.446mlの混液を50℃で30分加熱反応させた混合酸無水物溶液を氷冷下に加える。2時間後、反応液に飽和重層水9mlを加え、ジクロロメタンで抽出（9mlで2回）する。合せた有機層を飽和重層水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過する。溶媒を減圧留去して、得られる残渣1.22gにオキシ塩化リン8.9mlを加えて100℃で1時間加熱攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる残渣を氷冷下でジクロロメタン21mlで希釈する。この溶液に氷冷下で飽和重層水9ml、飽和炭酸カリウム水溶液3.2mlを加えて攪拌後、有機層を分離する。さらに水層よりジクロロメタンで抽出（27mlで2回）する。合せた有機層を飽和重層水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過して溶媒を減圧留去することにより得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続けてセファデックスLH-20で精製することにより、2-フタルイミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール412mgを得る。

【0463】NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ: 4.96 (2H, br. s), 7.42 (1H, s), 7.79-7.88 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.90-7.93 (2H, m), 8.52 (1H, s)

MS (FD): 283 (M⁺)

【0464】c) 2-スルファミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-フタルイミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール406mgのエタノール16ml溶液に、無水ヒドラジン0.067mlを加えて90℃で1時間30分加熱還流する。反応液を氷冷した後、濾過する。濾液を減圧濃縮して得られる残渣をジクロロメタン8mlで希釈

し、1N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過して溶媒を減圧溜去することにより得られる残渣188mgをDMF4mlに溶解する。この溶液に-60℃でジイソプロピルエチルアミン0.963ml、スルファモイルクロライド212mgを加えて-60℃で4時間攪拌する。溶媒を減圧溜去し、ダイアイオンHP-20レジンにより精製して、表題の化合物180mgを得る。

【0465】NMR (CD₃OD) δ: 4.28 (2H, br. s), 7.01 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.12 (1H, s)

MS (EI): 232 (M⁺)

【0466】実施例118

2-ホルミルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-フタルイミドメチルチアゾール

2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール631mg、フタルイミド573mg、トリフェニルホスフィン1.02gの無水テトラヒドロフラン10ml溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート0.62mlを加え、室温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-フタルイミドメチルチアゾール1.41gが得られる。

【0467】NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 4.56 (2H, d, J=7.5Hz), 5.00 (2H, s), 5.22 (1H, br. s), 7.69 (1H, s), 7.71-7.75 (2H, m), 7.83-7.88 (2H, m)

【0468】b) 2-ホルミルアミノメチル-4-フタルイミドメチルチアゾール

2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-フタルイミドメチルチアゾール812mgに氷冷下トリフルオロ酢酸8mlを加え同温で40分間攪拌する。ジクロロメタン30mlと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をpH 約10になるまで加える。ジクロロメタンで抽出(10mlで5回)抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を5mlまで減圧溜去して、2-アミノメチル-4-フタルイミドメチルチアゾールの溶液を得る。これに、予め酢酸0.31mlとギ酸0.62mlを50℃で15分間反応させておいた混合液を、氷冷下に加え、室温で1時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性にする。ジクロロメタンで抽出(15mlで2回)した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-ホルミルアミノ

メチル-4-フタルイミドメチルチアゾール352mgが黄色粉末として得られる。

【0469】NMR (CDCl₃) δ: 4.72 (2H, d, J=7.5Hz), 5.01 (2H, s), 6.34 (1H, br. s), 7.71-7.78 (3H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.29 (1H, s)

【0470】c) 2-フタルイミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ホルミルアミノメチル-4-フタルイミドメチルチアゾール352mgに氷冷下、オキシ塩化リン3.5mlを加え30分間加熱還流する。反応液を冷却後減圧下濃縮乾固し、ジクロロメタン16mlと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液6mlを加え、さらに飽和炭酸カリウム水溶液をpH 約9になるまで加える。ジクロロメタンで抽出(10mlで4回)した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-フタルイミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール279mgが茶白色固体として得られる。

【0471】NMR (CDCl₃) δ: 4.89 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.74-7.78 (2H, m), 7.87-7.90 (2H, m), 7.93 (1H, s)

【0472】d) 2-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-フタルイミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール278.6mgの乾燥エタノール10ml溶液に、無水ヒドラジン0.046mlを加え、2時間加熱還流する。反応液を氷冷し、生じる結晶を濾去し、少量のジクロロメタンで洗浄する。濾液を減圧濃縮して得られる残渣にジクロロメタン15mlを加え、1N 水酸化ナトリウムでアルカリ性とする。水層よりジクロロメタンで抽出(20mlで10回)した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧溜去することにより、2-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール154.6mgが得られる。

【0473】NMR (CDCl₃) δ: 3.91 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, s)

【0474】e) 2-ホルミルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール154.6mgの乾燥ジクロロメタン3ml溶液に、予め酢酸0.14mlとギ酸0.28mlを50℃で15分間反応させておいた混合液を、室温で加え、そのまま、室温で1時間攪拌する。反応液に水2mlを加え、攪拌下、無水炭酸カリウムでアルカリ性にする。ジクロ

ロメタンで抽出(15mlで3回)した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物118.4mgが無色固体として得られる。

【0475】NMR (CDCl₃) δ: 4.52 (2H, d, J=6.3Hz), 6.05 (1H, br. s), 7.06 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.24 (1H, s)

【0476】実施例119

2, 5-ジヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 5-エトキシカルボニル-2-(エトギザリルアミノ)メチルチアゾール

2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール4.00gに氷冷下トリフルオロ酢酸13mlを加え同温1時間攪拌する。溶媒を減圧下濃縮溜去し、ジクロロメタン15mlと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5mlを加え、さらに粉末炭酸水素ナトリウムを中性になるまで加える。これにジクロロメタン10mlに溶解したクロログリオキシル酸エチル32mlを炭酸水素ナトリウムと水を加えて反応液を中性に保ちながら10分間かけて滴下し、ジクロロメタンで抽出(10mlで5回)、水で洗浄(20mlで1回)する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5-エトキシカルボニル-2-(エトギザリルアミノ)メチルチアゾール3.65gが得られる。

【0477】NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (6H, m), 4.40 (4H, m), 4.87 (2H, d, J=6.4Hz), 7.85 (1H, br. s), 8.16 (1H, s)

MS (ESI): 287 (M⁺+H)

【0478】b) 2, 5-ジエトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-エトキシカルボニル-2-(エトギザリルアミノ)メチルチアゾール3.53gに氷冷下オキシ塩化リン20mlを加え15時間加熱還流する。反応液を冷却後減圧下濃縮乾固し、水20ml、ジクロロメタン20mlを加えて溶かし、氷冷下炭酸カリウムをアルカリ性になるまで加える。ジクロロメタンで抽出(10mlで4回)した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2, 5-ジエトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール2.37gが得られる。

【0479】NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (6H, m), 4.42 (4H, q, J=7.1Hz), 7.33 (1H, s), 7.60 (1H, s)

MS (ESI): 269 (M⁺+H)

【0480】c) 2, 5-ジヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2, 5-ジエトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール0.758gの無水テトラヒドロフラン10ml溶液にジイソブチルアルミニウムヒドライドの1.5Nヘキサン溶液9.4mlを加え、-78℃で2時間攪拌する。反応液にメタノールを10ml加え、30分攪拌後、セライト濾過する。溶媒を減圧溜去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物383.3mgが得られる。

【0481】NMR (DMSO-d₆) δ: 4.70 (2H, d, J=5.5Hz), 4.76 (2H, d, J=5.5Hz), 5.43 (1H, t, J=5.5Hz), 5.65 (1H, t, J=5.5Hz), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, s)

【0482】実施例120

3-アリルオキシカルボニルメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニルメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール314.2mgのアリルアルコール6.2ml溶液にナトリウムエトキシド粉末30mgを加え7時間加熱還流する。反応液を冷却後減圧下濃縮し、ジクロロメタンで抽出(10mlで4回)した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物240.4mgが無色固体として得られる。

【0483】NMR (CDCl₃) δ: 3.82 (2H, s), 4.65 (2H, d, J=6.0Hz), 5.29 (2H, m), 5.90 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.96 (1H, s) MS (EI): 222 (M⁺)

【0484】実施例121

3-N-ヒドロキシカルバモイルメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニルメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール204.3mgのエタノール2ml溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩108.2mgとナトリウムエトキシド粉末210.2mgを加え、室温で2時間攪拌する。氷冷下反応液に1N-塩酸0.4mlを加えて中性にする。溶媒を減圧溜去し、ダイアイオンHP-20レジンにより精製して、表題の化合物140mgが得られる。

【0485】NMR (D₂O) δ (HOD=4.75ppm): 3.80 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.06 (1H, s), 8.07 (1H, s) MS (EI): 197 (M⁺)

【0486】実施例122

3-フェニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

実施例10と同様にして、(t-ブトキシカルボニルアミノ)アセトチオアミド1.9g及び2'-ブプロモアセトフェノン2.49gより表題の化合物1.32gを得る。

【0487】NMR (CDCl₃) δ: 6.78 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.52 (3H, m), 7.65 (2H, m), 8.18 (1H, s)

【0488】実施例1233-アセチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ [5, 1-b] チアゾール651mgをジクロロメタン130mlに溶解し、活性二酸化マンガン9.77gを加え、室温で4時間攪拌する。反応終了後、不溶物を濾去し、ジクロロメタンで洗浄する。濾液を減圧下濃縮乾固して、表題の化合物550mgを得る。

【0489】NMR (CDCl₃) δ: 2.58 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.78 (1H, s)

【0490】実施例1242-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール2.86gを用い、実施例10と同様にして表題の化合物1.88gを得る。

【0491】NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, t), 4.39 (2H, q), 7.11 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.11 (1H, s)

【0492】実施例1252-カルバモイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール294mgを2m-アンモニア/メタノール溶液8mlに溶解し、室温で4日間攪拌する。減圧下濃縮し、残渣にジクロロメタン3mlを加え、沈殿を濾取し、ジクロロメタンで洗浄後、減圧下乾燥することにより、表題の化合物226mgを得る。

【0493】NMR (DMSO-d₆) δ: 7.05 (1H, s), 7.72 (1H, br. s), 8.19 (1H, br. s), 8.33 (1H, s), 8.50 (1H, s)

【0494】実施例1263-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-ホルミルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール304mgの無水THF15ml溶液に、アルゴン雰囲気下、-78℃で3.0mメチルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液1mlを滴下し、同温度で3.5時間攪拌する。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物296mgが無色結晶として得られる。

ムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物296mgが無色結晶として得られる。

【0495】NMR (CD₃OD) δ: 1.65 (3H, d, J=7.5Hz), 5.01 (1H, q, J=7.5Hz), 6.61 (1H, s), 6.97 (1H, s), 8.09 (1H, s)

【0496】実施例1272, 3-ビスエトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールa) 4, 5-ビスエトキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

2-クロロ-3-オキソコハク酸ジエチル7.39gの無水DMF100ml溶液に、t-ブトキシカルボニルアミノアセトチオアミド5.7g、炭酸カルシウム1.65g及び臭化ナトリウム3.09gを順次加え、室温で5時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈後、セライトを用いて濾過し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4, 5-ビスエトキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール8.5gが得られる。

【0497】NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (3H, t, J=7.2Hz), 1.40 (3H, t, J=7.2Hz), 1.47 (9H, s), 4.36 (2H, q, J=7.2Hz), 4.43 (2H, q, J=7.2Hz), 4.60 (2H, d, J=6.3Hz), 5.26-5.36 (1H, br. s)

MS (EI): 359 (M⁺+1)

【0498】b) 2, 3-ビスエトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

4, 5-ビスエトキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール10.24gにトリフルオロ酢酸30mlを加え、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpHを約8とする。ジクロロメタン150mlを加え、激しく攪拌しながら、辛酸27mlと無水酢酸13.5mlをあらかじめ混合し50℃で30分間反応させた混合物を室温で加え、さらに1時間攪拌する。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られる未精製の4, 5-ビスエトキシカルボニル-2-ホルミルアミノメチルチアゾールにトルエン30ml及びオキシ塩化リン13.3mlを加え、100℃で80分間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮し得られる残留物をジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液を加えpHを約8

109

とする。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで4回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過する。溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物6.6gが得られる。

【0499】NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, t, J=7.2Hz), 1.44 (3H, t, J=7.1Hz), 4.41 (2H, q, J=7.2Hz), 4.49 (2H, q, J=7.1Hz), 7.16 (1H, s), 8.43 (1H, s)

MS (EI): 269 (M⁺+1)

【0500】実施例128

2,3-ビスヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2,3-ビスエトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール268mgの無水tHF5ml溶液に、アルゴン雰囲気下、-78℃で1.5m-ジイソブチルアルミニウムハイドライド/トルエン溶液1.33mlを滴下し、同温度で1時間攪拌する。反応液をジエチルエーテル5mlで希釈後、水を1.5ml加える。室温で2時間攪拌した後、セライトを用いて濾過し、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過する。溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物148mgが無色結晶として得られる。

【0501】NMR (CD₃OD) δ: 4.70 (2H, s), 4.78 (2H, s), 7.04 (1H, s), 8.20 (1H, s)

MS (EI): 184 (M⁺)

【0502】実施例129

2,3-ジカルバモイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2,3-ビスエトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール268mgに室温で2.0m-アンモニア/メタノール溶液30mlを加え、同温度で1日攪拌する。生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥することにより、表題の化合物188mgを得る。

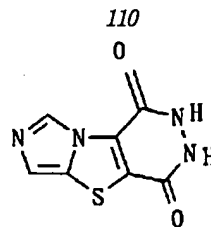
【0503】NMR (DMSO-d₆) δ: 7.14 (1H, s), 8.20-8.50 (4H, m), 8.90-9.10 (1H, br. s)

MS (EI): 210 (M⁺)

【0504】実施例130

1,2,3,9-テトラヒドロ-3,9-ジオキソイミダゾ [4', 3': 2, 3] チアゾロ [5, 4-d] ピリダジン (下記の化学構造を有する)

【化7】



2,3-ビス (エトキシカルボニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール268mgの無水エタノール100ml溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で無水ヒドラジン0.04mlを滴下し、同温度で2週間攪拌する。生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥することにより、表題の化合物81mgを得る。

【0505】NMR (DMSO-d₆) δ: 7.19 (1H, s), 8.57 (1H, s)

MS (EI): 209 (M⁺+1)

【0506】実施例131

3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-エトキシカルボニル-5-メチルチアゾール

3-ブロモ-2-オキソ酪酸エチル24.6gの無水DMF250ml溶液に、(t-ブトキシカルボニルアミノ)アセトチオアミド21.5g及び炭酸カルシウム6.9gを加え、40℃で15時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈後セライトを用いて濾過し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-エトキシカルボニル-5-メチルチアゾール23.5gが黄色結晶として得られる。

【0507】NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (3H, t, J=7.1Hz), 2.75 (3H, s), 4.41 (2H, q, J=7.1Hz), 4.55 (2H, d, J=6.0Hz), 5.26-5.36 (1H, br. s)

MS (EI): 300 (M⁺)

【0508】b) 3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-エトキシカルボニル-5-メチルチアゾール9.0gにトリフルオロ酢酸30mlを加え、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpHを約8とする。ジクロロメタン150mlを加え、激しく攪拌しながら、酢酸28.4mlと無水酢酸14.2mlをあらかじめ混合し50℃で30分間反応させた混合物を室温で加え、さらに1時間攪拌する。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで4回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで

乾燥後濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られる未精製の2-ホルミルアミノメチル-4,5-エトキシカルボニルチアゾールにトルエン30ml及びオキシ塩化リン14mlを加え、100℃で1時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮し得られる残留物をジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液を加えpHを約8とする。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで5回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過する。溶媒を減圧溜去することにより、表題の化合物5.43gが得られる。

【0509】NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (3H, t, J=7.1Hz), 2.71 (3H, s), 4.46 (2H, q, J=7.1Hz), 7.08 (1H, s), 8.49 (1H, s)

MS (EI): 210 (M⁺)

【0510】実施例132

3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール2.10gのメタノール30ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム1.91gを加え、室温で2時間攪拌する。減圧下溶媒を溜去し、水を加え、ジクロロメタンで5回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物1.4gが黄色結晶として得られる。

【0511】NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.96 (1H, s), 8.00 (1H, s)

MS (EI): 168 (M⁺)

【0512】実施例133

3-ホルミルアミノメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 3-フタルイミドメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール962mg、フタルイミド1.68g及びトリフェニルホスフィン3.0gの無水THF30ml溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でジエチルアゾジカルボキシレート1.8mlを滴下後、そのまま室温で2時間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-フタルイミドメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール1.7gが得られる。

【0513】NMR (CDCl₃) δ: 2.61 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.73-7.76 (2H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 8.27 (1H, s)

【0514】b) 3-アミノメチル-2-メチルイミダ 50

ゾ [5, 1-b] チアゾール

3-フタルイミドメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール1.7gの乾燥エタノール30ml溶液に、ヒドラジン-水和物0.42mlを加え、2時間加熱還流する。反応液を氷冷し、生じる結晶を濾去し、少量の冷メタノールで洗浄する。濾液を減圧濃縮して得られる残渣にジクロロメタンを加え、1N-塩酸で抽出した後、1N-水酸化カリウム水溶液でアルカリ性とする。水層よりジクロロメタンで抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧溜去することにより、3-アミノメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール820mgが緑色粉末として得られる。

【0515】NMR (CDCl₃) δ: 2.35 (3H, s), 4.00 (2H, s), 7.03 (1H, s), 8.08 (1H, s)

MS (EI): 167 (M⁺)

【0516】c) 3-ホルミルアミノメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール167mgの乾燥ジクロロメタン5ml溶液に、酢酸0.94mlと無水酢酸0.47mlをあらかじめ混合し50℃で30分間反応させた混合物を室温で加え、同温度で1時間攪拌する。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加えアルカリ性とする。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで5回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過する。溶媒を減圧溜去することにより、表題の化合物117mgが得られる。

【0517】NMR (DMSO-d₆) δ: 2.36 (3H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0Hz), 7.00 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.60-8.70 (1H, br. s)

MS (EI): 195 (M⁺)

【0518】実施例134

2-メチル-3-アミノスルホニルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール334mgの乾燥DMF5ml溶液に、アルゴン雰囲気下、-40℃でトリエチルアミン0.84mlを滴下後、スルファモイルクロリド347mgを加え、-40~-10℃で3時間攪拌する。反応液を水で希釈後、炭酸水素ナトリウムを用いてpHを約7.5とし、そのままダイアイオンHP-20カラムクロマトグラフィーに付すことにより、表題の化合物110mgが淡緑色粉末として得られる。

【0519】NMR (DMSO-d₆) δ: 2.41 (3H, s), 4.29 (2H, d, J=6.3Hz), 6.95 (2H, s), 7.09 (1H, s),

113

7. 29 (1H, t, J=6. 3 Hz), 8. 23 (1H, s)

MS (FD): 246 (M⁺)

【0520】実施例135

3-カルバモイル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 210mg に室温で 2. 0M-アンモニア/メタノール溶液 20ml を加え、同温度で 2 週間攪拌する。生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥することにより、表題の化合物 80mg を得る。

【0521】NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 40 (3H, s), 6. 90 (1H, s), 7. 65-7. 90 (2H, m), 8. 16 (1H, s)

MS (EI): 181 (M⁺),

【0522】実施例136

2-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール

クロロホルミル酢酸エチル 4. 7g の無水 dMF 90ml 溶液に、(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) アセトチオアミド 21. 5g、炭酸カルシウム 6. 0g 及び臭化ナトリウム 3. 2g を順次加え、室温で 12 時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈後セライトを用いて濾過し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール 4. 9g が得られる。

【0523】NMR (CDCl₃) δ: 1. 37 (3H, t, J=7. 1 Hz), 4. 36 (2H, q, J=7. 1 Hz), 4. 62 (2H, d, J=6. 5 Hz), 5. 24-5. 32 (1H, br. s), 8. 28 (1H, s)

MS (EI): 287 (M⁺+1)

【0524】b) 2-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール 2. 86g を用い、実施例10と同様にして表題の化合物 1. 88g を得る。

【0525】NMR (CDCl₃) δ: 1. 40 (3H, t), 4. 39 (2H, q), 7. 11 (1H, s), 8. 08 (1H, s), 8. 11 (1H, s)

【0526】実施例137

イミダゾ [5, 1-b] -5-カルバルデヒド

5-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例8参照) 1. 91g をジクロロメタン 50ml に懸濁させ、二酸化マンガン 6. 71g を加え室温で

114

1. 5 時間攪拌する。反応液を濾過後、減圧濃縮乾固して表題の化合物 0. 929g (79%) を得る。

【0527】NMR (CDCl₃) δ: 7. 17 (1H, d, J=4. 1 Hz), 7. 61 (1H, d, J=4. 1 Hz), 8. 08 (1H, s), 9. 93 (1H, s)

【0528】実施例138

イミダゾ [5, 1-b] -7-カルバルデヒド

7-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例38参照) 1. 54g をジクロロメタン 70ml に懸濁させ、二酸化マンガン 8. 69g を加え室温で 1 時間攪拌する。反応液を濾過後、減圧濃縮乾固して表題の化合物 1. 34g (87%) を得る。

【0529】NMR (CDCl₃) δ: 7. 19 (1H, d, J=4. 1 Hz), 7. 46 (1H, s), 8. 46 (1H, d, J=4. 1 Hz), 9. 76 (1H, s)

【0530】実施例139

5-[1-(ホルミルアミノ)-1-メチルエチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 5-[1-(トリフルオロアセトアミド)-1-メチルエチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-アミノイソブチル酸 2. 5g に氷冷下、トリエチルアミン 17ml、トリフルオロ酢酸エチル 15ml 及びメタノール 50ml を加えた後、室温に戻し 2 時間攪拌後、更にトリフルオロ酢酸エチル 6ml を加え 50℃で一晩攪拌し、減圧下乾固した。得られた残渣のジクロロメタン 20ml 溶液に、氷冷下、1. 0M ジシクロヘキシルカルボジイミドの 38ml ジクロロメタン溶液及び、アミノメチルチアゾール 2. 8g を加え、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、酢酸エチル 100ml を加え、析出物を濾去し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗い、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧乾固し残渣 9. 8g を得た。次に得られた残渣 1. 8g のオキシ塩化リン 20ml の溶液を 110℃、19 時間攪拌した。反応後室温にし、減圧下濃縮乾固後、氷冷下、水 100ml、ジクロロメタン 100ml を加え、炭酸水素ナトリウムにて pH 8 とし、分液した。ジクロロメタン層を硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: クロロホルム=1: 2) にて精製し、表題の化合物を 1. 14g 得た。

【0531】NMR (CDCl₃) δ: 1. 90 (6H, s), 6. 91 (1H, d, J=4. 3 Hz), 7. 61 (1H, s), 7. 45 (1H, d, J=4. 3 Hz), 8. 38 (1H, br-s).

【0532】b) 5-[1-(ホルミルアミノ)-1-メチルエチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-[1-(トリフルオロアセトアミド)-1-メチルエチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1g のメタ

ノール3ml溶液に24%水酸化ナトリウム水溶液3mlを室温に加え、50℃、10時間攪拌した後、減圧留去し、その残渣に飽和炭酸カリウム水溶液100ml、酢酸エチル100mlを加え抽出し、酢酸エチル層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧留去した。得られた残渣に氷冷下、ギ酸3mlと無水酢酸1.5mlの混合物を加え、室温で3時間攪拌した。反応液にジクロロメタン100ml、飽和炭酸カリウム水溶液100mlを加え、抽出し、ジクロロメタン層を硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下留去した。シリカゲルクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム=1：10）にて精製し、表題の化合物を0.63g得た。

【0533】NMR (CD₃OD) δ: 1.74 (6H, s), 6.95 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=4.3Hz), 7.71 (1H, d, J=4.3Hz), 8.01 (1H, s).

【0534】実施例140

3-[2-(アミノスルホニルアミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール

3-[2-(N-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)]エチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール0.165gのジクロロメタン2.5ml、ジメチルホルムアミド1ml溶液に室温下、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム0.03gを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮しセファデックスLH-20(クロロホルム：メタノール=1：1)にて精製し表題の化合物を0.075g得た。

【0535】NMR (CD₃OD) δ: 3.10 (2H, t, J=6.8Hz), 3.43 (2H, t, J=6.8Hz), 6.88 (1H, s), 7.05 (1H, s), 8.22 (1H, s).

【0536】実施例141

5-[(R) -1-(アミノスルホニルアミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-[(R) -1-(アミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール0.42gのジメチルホルムアミド2ml溶液に-20℃で、4-ジメチルアミノピリジン1.31ml、スルファモイルクロライド0.347gを加え、-5℃で5時間攪拌し、更にスルファモイルクロライド0.133gを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、ジクロロメタン30ml、水30mlを加え水層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和しHP-20、セファデックスLH-20(クロロホルム：メタノール=1：1)にて精製し表題の化合物を0.2g得た。

【0537】NMR (DMSO-d-6) δ: 1.59 (3H, d, J=6.8Hz), 4.67-4.77 (1H, m), 6.79 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.6Hz), 7.23 (1H, d, J=4.3Hz), 7.92 (1

H, d, J=4.3Hz).

【0538】実施例142

5-[(R) -1-(N', N'-ジメチルアミノスルホニルアミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-[(R) -1-(アミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール0.42gのジクロロメタン5ml溶液に-20℃で、4-ジメチルアミノピリジン0.451g、N, N-ジメチルスルファモイルクロライド0.4mlを加え、室温で3.5時間攪拌し、40℃で4時間攪拌後、更にN, N-ジメチルスルファモイルクロライド0.2ml、4-ジメチルアミノピリジン0.225gを加え一晩攪拌した。反応液を濃縮し、ジクロロメタン10ml、5%炭酸水素ナトリウム水溶液10mlを加え、pH9を確認した後抽出した。ジクロロメタン層を硫酸マグネシウムにて乾燥し濾過した後、減圧留去した。さらに、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し表題の化合物を0.571g得た。

【0539】NMR (CDCl₃) δ: 1.72 (3H, d, J=6.9Hz), 2.69 (6H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 5.55 (1H, d, J=8.4Hz), 6.83 (1H, d, J=4.2Hz), 6.99 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=4.2Hz).

【0540】実施例143

5-[(R) -1-(メタンスルホンアミド)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-[(R) -1-(アミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール1.032gのジクロロメタン5ml溶液に-10℃で、ジイソプロピルエチルアミン1.184ml、メシルクロライド0.526mlを加え、0.5時間攪拌した。反応終了後、ジクロロメタン10ml、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlを加え抽出し、ジクロロメタン層を硫酸マグネシウムにて乾燥し濾過した後、減圧留去した。シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=30：1)にて精製し表題の化合物を1.04g得た。

【0541】NMR (CDCl₃) δ: 1.73 (3H, d, J=6.9Hz), 2.83 (3H, s), 4.94-5.04 (1H, m), 5.88 (1H, d, J=8.7Hz), 6.84 (1H, d, J=4.3Hz), 7.02 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=4.3Hz).

【0542】実施例144

5-[(S) -1-(アミノスルホニルアミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-[(S) -1-(ホルミルアミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール0.2gのメタノール2ml溶液に、氷冷下、20%水酸化カリウム水溶液6ml

加え、4時間で徐々に80℃まで加温し、反応終了後減圧乾固し、ジクロロメタン20ml、水10mlを加え抽出し、ジクロロメタン層を硫酸マグネシウムにて乾燥し濾過した後、減圧留去した。残渣のジメチルホルムアミド1ml溶液に-20℃で、ジイソプロピルエチルアミン0.544ml、スルファモイルクロライド0.24gを加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮し、ジクロロメタン10ml、水10mlを加え水層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和しHP-20、セファデックスLH-20（クロロホルム：メタノール=1：1）にて精製し表題の化合物を0.17g得た。

【0543】NMR (DMSO-d₆) δ: 1.59 (3H, d, J=6.8Hz), 4.67-4.77 (1H, m), 6.79 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.6Hz), 7.23 (1H, d, J=4.3Hz), 7.92 (1H, d, J=4.3Hz).

【0544】実施例145

5-(メタンスルホンアミドメチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-(アミノメチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.639gのジクロロメタン5ml溶液、ジイソプロピルエチルアミン0.8ml、メシルクロライド0.356mlを用い実施例143と同様にして表題の化合物を0.29g得た。

【0545】NMR (DMSO-d₆) δ: 2.90 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=6.2Hz), 6.99 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=4.1Hz), 7.69 (1H, t, J=6.2Hz), 7.84 (1H, d, J=4.1Hz).

【0546】実施例146

2-ホルミル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール1.77gのジクロロメタン200ml溶液に、二酸化マンガン18g加え室温で1.5時間撹拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧乾固し表題の化合物を1.36g得た。

【0547】NMR (CDCl₃) δ: 2.82 (3H, s), 7.15 (1H, s), 8.09 (1H, s), 10.08 (1H, s).

【0548】実施例147

5-(イソプロピルチオ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5, 6-ジヒドロ-5-(チオキソ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.41g (2.59mmol)のメタノール溶液12mlに5.7Mナトリウムメトキシドのメタノール溶液0.5ml (2.85mmol)を加える。室温で30分間撹拌後、イソプロピルプロミド

0.29ml (3.09mmol)を加え、更に13時間撹拌する。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=40：1）を用い精製し、表題の化合物0.25g (45%)が赤色油状物として得られる。

【0549】NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (6H, d, J=1.3Hz), 3.38 (1H, sept, J=1.3Hz), 6.86 (1H, d, J=4.2Hz), 7.20 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=4.2Hz)

【0550】実施例148

2, 3-ビス(メチルチオ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

アルゴン雰囲気下、-78℃でイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.20g (1.62mmol)のテトラヒドロフラン溶液10mlに1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液1.06ml (1.70mmol)を加え、同温で撹拌する。10分後、チオメタンスルホン酸のメチルエステル0.18ml (1.75mmol)を加え、同温で更に30分間撹拌する。水を加え、反応を止めた後、ジクロロメタンを加える。炭酸カリウムを有機層が上層となるまで加えた後、有機層を分離する。水層にジクロロメタンを加え、有機物を抽出し、有機層にあわせる。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：2）を用い精製し、表題の化合物0.15g (43%)が黄色結晶状物質として得られる。

【0551】NMR (CDCl₃) δ: 2.45 (3H, s), 2.53 (3H, s), 7.10 (1H, s), 8.65 (1H, s)

【0552】実施例149

5-(2-オキソプロピルチオ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5, 6-ジヒドロ-5-(チオキソ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.20g (1.27mmol)のメタノール溶液6mlに5.7Mナトリウムメトキシドのメタノール溶液0.25ml (1.43mmol)を加える。室温で30分間撹拌後、クロロアセトン0.12ml (1.51mmol)を加え、更に7時間撹拌する。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル=1：1）を用い精製し、表題の化合物0.16g (58%)が黄色結晶状物質として得られる。

【0553】NMR (CDCl₃) δ: 2.28 (3H, s), 3.76 (2H, s), 6.89 (1H,

119

d, $J=4.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=0.7$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=0.7, 4.2$ Hz)

【0554】実施例150

5-(カルバモイルメチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5, 6-ジヒドロ-5-(チオキソ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.20g (1.27mmol)のメタノール溶液6mlに5.7Mナトリウムメトキシドのメタノール溶液0.25ml (1.43mmol)を加える。室温で30分間攪拌後、クロロアセトアミド0.15g (1.58mmol)を加え、更に6.5時間攪拌する。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)を用いて精製し、表題の化合物0.054g (20%)が黄色結晶状物質として得られる。

【0555】NMR (CDCl₃) δ : 3.51 (2H, s), 5.4-5.6 (1H, brs), 6.92 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.8-8.1 (1H, brs)

【0556】実施例151

5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボン酸エチル

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル15.2gにトリフルオロ酢酸50mlを加え室温下1時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpHを約8とする。ジクロルメタン250mlを加え激しく攪拌しながら無水酢酸25mlを加え更に1時間攪拌する。有機層を分離し、更に水層からジクロルメタン(2回)で抽出し、有機層に合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮乾固し、未精製の2-(アセチルアミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル13.0gを得る。このうち12.2gをトルエン50mlに溶解し、氷冷下オキシ塩化リン50mlを加えた後、100℃で3時間攪拌する。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮乾固した後水300mlに溶かしジクロルメタン300mlで洗浄する。これに炭酸水素ナトリウムを加えpHを約8としジクロルメタンで抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮乾固し、表題の化合物9.0g (75%)を得る。

【0557】NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.80 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.70 (1H, s)

【0558】実施例152

3-ヒドロキシメチル5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

120

5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボン酸エチル8.78gを実施例78と同様に処理し表題の化合物4.40g (53%)を得る。

【0559】NMR (CD₃OD) δ : 2.72 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.97 (1H, s)

【0560】実施例153

5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルバルデヒド

3-ヒドロキシメチル5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール4.40gを実施例43と同様に処理し表題の化合物2.50g (67%)を得る。

【0561】NMR (CDCl₃) δ : 2.89 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.80 (1H, s), 9.64 (1H, s)

【0562】実施例154

3, 5-ジメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-カルボン酸エチル

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル8.30gより実施例151と同様に処理し表題の化合物4.50g (73%)を得る。

【0563】NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.78 (3H, s), 2.93 (3H, s), 4.35 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 6.86 (1H, s)

【0564】実施例155

2-ヒドロキシメチル3, 5-ジメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3, 5-ジメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-カルボン酸エチル4.45gを実施例78と同様に処理し表題の化合物3.30g (92%)を得る。

【0565】NMR (CD₃OD) δ : 2.41 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.21 (2H, s), 7.51 (1H, s)

【0566】実施例156

3, 5-ジメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-カルバルデヒド

2-ヒドロキシメチル3, 5-ジメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール3.30gを実施例43と同様に処理し表題の化合物3.00g (92%)を得る。

【0567】NMR (CDCl₃) δ : 2.79 (3H, s), 2.89 (3H, s), 6.90 (1H, s), 10.20 (1H, s)

【0568】実施例157

5-[(N-アリルオキシカルボニル)アミノスルホニルアミノ]メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-ヒドロキシエチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.563gのテトラヒドロフラン15ml溶液に室温下、アリルオキシカルボニルアミノスルホニルア

121

ミノのテトラヒドロフラン4ml溶液を加え、 -50°C に冷却し、トリフェニルフォスフィン1.15gのテトラヒドロフラン4ml溶液及び、ジエチルアゾジカルボキシレート0.69mlのテトラヒドロフラン4ml溶液を加えアルゴンガス下自然昇温させ3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒留去し、セファデックスLH-20（クロロホルム：メタノール=1：1）にて精製

122

し表題の化合物を0.793g得た。

【0569】NMR (DMSO-d-6) : δ 4.67 (2H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 5.10 (2H, s), 5.19, 5.75 (2H, dd, $J=30.0\text{ Hz}$), 5.81-5.95 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.75 (2H, s), 7.84 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$) .

フロントページの続き

(72)発明者 塩川 宗二郎
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 工藤 利秋
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 津島 正樹
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 岩松 勝義
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 粟飯原 一弘
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 天野 和子
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 滝沢 博正
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 佐藤 康夫
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 佐々木 鋭郎
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 勢津 文仁
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 豊岡 祐美子
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 石井 美幸
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 佐藤 尊彦
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 平岩 由起子
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内